Aus der Neurologischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H.G. Mertens

QUANTITATIVE ANALYSE EINES VITAMIN B_1 - MANGELS BEI NEUROLOGISCHEN ERKRANKUNGEN MIT ^{35}S - THIAMIN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Karl Meyer
aus Bayreuth

Würzburg, den 22. Oktober 1981

1982

Aus der Neurologischen Universitätsklinik und Poliklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H.G. Mertens

QUANTITATIVE ANALYSE EINES VITAMIN B_1 - MANGELS BEI NEUROLOGISCHEN ERKRANKUNGEN MIT ^{35}S - THIAMIN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Karl Meyer
aus Bayreuth

Würzburg, den 22. Oktober 1981

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. S. F. Berndt
Korreferent: Professor Dr. med. H. G. Mertens
Dekan: Professor Dr. med. K.-A. Bushe

Tag der mündlichen Prüfung: 11.2.1982

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

QUANTITATIVE ANALYSE EINES VITAMIN B_1 - MANGELS BEI NEUROLOGISCHEN ERKRANKUNGEN MIT ^{35}S - THIAMIN

A.) EINFÜHRUNG UND PROBLEMSTELLUNG 1

I.) Physiologische Bedeutung des Vitamin B_1, insbesondere für das Nervensystem 1

II.) Umstrittene pathogenetische Bedeutung 4

III.) Mögliche Ursachen eines B_1-Defizites 5

IV.) Nachweisverfahren eines Vitamin B_1-Mangels 8

B.) METHODE UND KRANKENGUT 12

C.) ERGEBNISSE 16

D.) DISKUSSION 36

E.) ZUSAMMENFASSUNG 67

LITERATURVERZEICHNIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

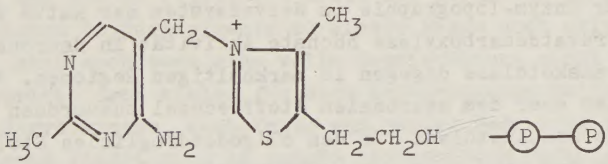
https://archive.org/details/IA41543522_0079

A.) E I N F Ü H R U N G U N D P R O B L E M S T E L L U N G

I.) PHYSIOLOGISCHE BEDEUTUNG DES VITAMIN B_1, INSBESONDERE FÜR DAS NERVENSYSTEM

Für Vitamin B_1 finden sich außer der von der Internationalen Nomenklaturkommission für Chemie (I.U.P.A.C.) empfohlenen Bezeichnung Thiamin auch noch Namen wie Aneurin oder "antineuritisches Vitamin" (GEROK 1977). Dies verdeutlicht, daß ihm eine wichtige Funktion für das Nervensystem zugeschrieben wird, nach Mc Ilwain ist dieses für einen Mangel an B_1 und Nikotinsäure unter allen Vitaminen am empfindlichsten (Zit. nach BERNDT u. Mitarb. 1977).

In den letzten Jahren gelang es, die biochemische Rolle des Thiamins genauer aufzuklären (COOPER und PINCUS 1979). Es besteht aus einem Thiazolring (Formel:Abb.1), der am Stickstoff über eine Methylgruppe mit einem Pyrimidinring verknüpft ist und dient in seiner aktiven Form, dem Thiaminpyrophosphat (TPP,"Cocarboxylase") vielen Enzymen als Coenzym des C_2-Stoffwechsels, indem es aktive Aldehydgruppen an das C-2 des Thiazolrings bindet und überträgt.



Thiamin - pyrophosphat

Abb. 1

Am wichtigsten ist die Funktion als Codecarboxylase bei der oxidativen Decarboxylierung von α-Ketosäuren. So ermöglicht TPP durch Mitwirkung bei der Bildung aktivierter Essigsäure aus Brenztraubensäure deren Einschleusung in den Citratzyklus, erhält dadurch im für das Nervensystem besonders wichtigen oxidativen Kohlenhydratstoffwechsel (KANIG 1969, MILLER und COLLIER 1979) eine Schlüsselstellung und nimmt durch die gleiche Reaktion auch an Fett- und Proteinumsetzung teil. Im Citratzyklus, der für eine bestmögliche Verwertung der beim oxidativen Abbau von Essigsäure frei werdenden Energie sorgt, dient TPP als prosthetische Gruppe der α-Ketoglutaratdecarboxylase, dabei entsteht SuccinylCoA. TPP führt also die Kohlenhydrate dem oxidativen Endabbau zu. Da aktivierte Essigsäure den Grundbaustein für Fettsäuren und Sterine darstellt, ist es für die Umwandlung von Kohlenhydraten in Lipide unentbehrlich.

Bei der Transketolasereaktion im Rahmen des Pentosephosphatzyklus überträgt TPP Glykolaldehyd.
Experimentell ließ sich bestätigen, daß nach längerem B_1-Mangel auch die TPP-stimulationsabhängige Transketolase-Synthese verringert ist, nach Vitamingabe steigt die Apoenzymaktivität wieder (ROSSOUW u. Mitarb. 1978, WOOD u.Mitarb. 1977).

Untersuchungen von Dreyfus und Hauser (Zit. nach KANIG 1969) zur Enzym-Topographie im Nervensystem der Ratte ergaben für die Pyruvatdecarboxylase höchste Aktivität in Neuronen-reichen, für Transketolase dagegen in markhaltigen Regionen. Während erstere also eher dem neuronalen Stoffwechsel zuzuordnen ist, scheint die Transketolase für den oligodendroglialen Stoffwechsel, Aufbau und Erhaltung der Markscheiden wichtig zu sein. Dementsprechend findet sich bei Astrozytomen der höchste Gehalt an Transketolase. Experimente zeigen, daß Transketolase bei B_1-Mangel empfindlicher reagiert als Pyruvatdecarboxylase und ihre erniedrigte Aktivität in irreversiblen histologischen Veränderungen des Nervensystems resultiert (KANIG 1969).

Es könnte mit der Rolle von TPP beim Abbau einiger Aminosäuren wie Lysin, Leucin, Valin und Histidin zusammenhängen, daß

neuerdings Verlaufsformen von Ahornsirup- bzw. Verzweigtkettenkrankheit berichtet werden, die auf eine Vitamin B_1-Behandlung ansprechen (PUESCHEL et al. 1979).

Weniger bekannt und anerkannt als diese Coenzym-Funktion des Thiamins ist seine Wirkung als "Aktionssubstanz" (HELLER und HESSE 1964), die bei Nervenerregung freigesetzt wird und nach GEROK (1977) über eine Hemmung der Cholinesterase zu einem verstärkten Acetylcholineffekt führt. Bereits 1938 wies Minz darauf hin, daß bei elektrischer Reizung eines peripheren Nerven Thiamin freigesetzt wird. Wyss und Wyss (1945) registrierten in Extrakten elektrisch gereizter Nerven eine 50%ige Abnahme an Thiamingehalt gegenüber nicht gereizten Kontrollnerven. Wegen dieser und eigener Ergebnisse prägte MURALT (1962) in Anlehnung an Loewis "Vagusstoff" für Acetylcholin den Begriff "zweiter Vagusstoff" für Thiamin: Eine Hemmung des Vitamins durch spezifische Antimetaboliten an isolierten Nervenfasern führt zu Erhöhung der Reizschwelle und verbreitertem Aktionspotential mit verlangsamten Anstieg, Zerstörung durch Thiaminase oder UV-Licht hebt die Reizantwort auf. KUNZ (1956), HELLER und HESSE (1964) und MURALT (1962) diskutierten als Ursache ihrer Ergebnisse eine Beeinflussung des Natriumtransportsystems durch TPP.

Nach COOPER und PINCUS (1979) ist trotz der gerade in jüngster Zeit zahlreichen Tierexperimente zu dieser Frage noch etliches rätselhaft, aber auch wenn eine volle Beweisführung nicht gelingt, so spricht doch vieles für eine hervorragende Rolle von Thiamin im Nervensystem, unabhängig von seiner Bedeutung als Coenzym:Thiamin findet sich im ganzen Nervensystem verteilt, in besonders hohem Maße in Membranstrukturen. Die drei wesentlichen TPP-abhängigen Enzyme sind jedoch cytoplasmatisch (Transketolase) bzw. mitochondrial. Bei experimentellem B_1-Entzug bleiben Aktivität der TPP-abhängigen Enzyme und der Thiamingehalt im Gehirn länger normal als in anderen Körperregionen und sinken erst nach dem Auftreten deutlicher Symptome ab. Biochemische Vorgänge müßten den Symptomen, deren Ursache sie sein sollten eigentlich vorangehen. Spezifische Antimetaboliten

wirken hemmend auf die Erregungsübertragung und vor allem -leitung. Die Differenzierung von Thiamin, Thiaminmonophosphat, TPP und Thiamintriphosphat (TTP) bei diesen Forschungen sowie Erkenntnisse über Veränderungen des TTP-Stoffwechsels bei Morbus Leigh (Subakute nektrotisierende Enzephalomyelopathie) legen COOPER und PINCUS (1979) nahe, daß TTP die "neurophysiologisch aktive" Form des Vitamins ist.

SACCHI u. Mitarb. (1978) schreiben dem Thiamin aufgrund ihrer Ergebnisse bei B_1-Mangelratten eher eine Wirkung auf die Acetylcholinsynthese und -freisetzung über den Pyruvatstoffwechsel zu. In ihren fluoreszenzhistologischen Untersuchungen der cholinergen Nervenendigungen des Fisches Torpedo marmorata sehen EDER und DUNANT (1978) eine Erhärtung ihrer Hypothese, daß B_1 bei Acetylcholinstoffwechsel und -freisetzung eine wichtige Rolle spielt. PLAITAKIS u. Mitarb. (1978) stellten bei ihren B_1-Mangelratten dagegen eine selektive Schwächung des cerebellaren, nicht signifikant auch des hypothalamischen serotoninergen Systems fest und bringen es mit einer besonderen Empfindlichkeit des Kleinhirns für einen Mangel an B_1-abhängiger Pyruvatdecarboxylase in Zusammenhang.

II.) UMSTRITTENE PATHOGENETISCHE BEDEUTUNG

So beeindruckend diese experimentellen Befunde auch sind, die praktische Bedeutung eines Thiaminmangels für das Entstehen neurologischer Krankheiten beim Menschen bleibt umstritten. Selbst die klassische B_1-Avitaminose, die vor allem in Ostasien vorkommende Beriberi, ist allein durch einen mangelnden B_1-Gehalt der Nahrung nicht ausreichend zu erklären. Während in den USA Freiwillige auch nach einer 18-monatigen B_1-Mangelkost zwar Muskelschmerzen, körperlichen und psychischen Leistungsabfall und Apetitlosigkeit, jedoch keine Polyneuropathie bekamen, litten im Nahen und Fernen Osten Hunderte von Kriegsgefangenen an ausgeprägter Beriberi (Zit. nach KANIG 1969). Als Erklärung ist denkbar, daß der B_1-Gehalt der Nahrung nicht isoliert betrachtet werden darf, sondern daß eine Reihe von Bedingungen sich letztlich für den Organismus als

Thiaminmangel auswirken können.

III.) MÖGLICHE URSACHEN EINES B_1-DEFIZITES

1.) Mangel in der Nahrung

Die klassische Beriberi in tropischen und subtropischen Ländern wird vor allem der einseitigen Ernährung mit poliertem Reis, der praktisch kein B_1 enthält, zugeschrieben. Epidemiologische Untersuchungen mit biochemischen Methoden (NEUMANN et al. 1979, WOOD u. Mitarb.1977) sowie klinische Erfahrungen (ERBSLÖH und CREMER 1972) zeugen von noch verbreitetem B_1-Mangel in Ländern wie. z.B. Australien, Ghana, Indien oder Thailand.
B_1 findet sich besonders reichlich in Hefe, der Kleie des Getreides und im Reisschliff, auch in Eiern, Leber, Niere und Schweinefleisch. Ein vielseitig ernährter Gesunder nimmt genügend B_1 zu sich, weil es in einer normalen Mischkost in ausreichendem Maß vorhanden ist (GLATZEL 1967, KANIG 1969), der Tagesbedarf wird mit 1-2 mg geschätzt (GERIK 1977). Diese Bedingung ist jedoch auch in unseren Breiten nicht immer uneingeschränkt erfüllt, z.B. bei Vegetariern, alleinstehenden Älteren mit oft äußerst einseitigen Eßgewohnheiten (KANIG 1969), bei Abmagerungskuren (HOYT und BILLSON 1977) und bei Leuten, die sich überwiegend von Alkohol "ernähren" (TOMASULO et al. 1968).
In unserer Wohlstandskultur werden Nahrungsmittel nicht nach Gesichtspunkten einer gesunden Ernährung, sondern nach äußerem Aussehen und möglichst langer Haltbarkeit, beurteilt.
GEROK (1977) macht auf die Gefahr einer thiaminarmen Kost in Europa durch Schönung der Nahrungsmittel (Weißmehl, Schälen und Entkernen von Früchten) aufmerksam. Ernährungsphysiologen der Universität Stuttgart-Hohenheim bezeichnen die Bearbeitung des Mehls, bei der zur besseren Haltbarkeit wertvolle Bestandteile wie Vitamine, Spurenelemente und Minerale zerstört werden, als "sterile Wertminderung": Es drohe eine mangelnde Versorgung mit B_1, da immer weniger Weizen- und Roggenmehl verzehrt wird; bei der derzeitigen Ausmahltechnik seien die dabei entstehenden, zur Schweinefütterung verwendeten Abfälle wert-

voller als das Feinmehl (Zit. nach Medizin 18:50, 1973).

Wie alle Vitamine wird auch Thiamin durch Konservierung, Lagern und Kochen oder Warmhalten teilweise zerstört: Faktoren, die z.B. bei der immer mehr verbreiteten Massenverpflegung aus Kantinen bzw. Großküchen von Bedeutung sind (GEROK 1977, HOYT und BILLSON 1977, KANIG 1969).

So wird verständlich, daß nach epidemiologischen Studien in der Schweiz der B_1-Status auch bei ökonomisch gut gestellten Bevölkerungsgruppen nicht optimal ist (HELL, SIX und SALKELD 1976). BITSCH (1979) vom Institut für Ernährungswissenschaften der Universität Bonn berichtete auf dem 16. Wissenschaftlichen Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Ernährung von einer Untersuchungsreihe an 250 Industriearbeitern: Demnach muß man bei 7-10% der Bevölkerung mit kaum oder nicht ausreichender B_1-Versorgung rechnen.

ROSSOUW u. Mitarb. (1978) sowie MILLER und COLLIER (1979) machen vor allem die geringe B_1-Speicherungsfähigkeit des Körpers dafür verantwortlich, daß sich eine verminderte Vitaminzufuhr relativ rasch auswirkt. MILLER und COLLIER (1979) sowie LEEVY, CARDI u. Mitarb. (1965) fanden bei den Patienten eines Allgemeinkrankenhauses unerwartet oft biochemische Zeichen eines Thiaminmangels.

2.) Erhöhter Bedarf

Auch wenn Katalysatoren bei einer Reaktion nicht verbraucht werden, so wird doch eine große Kohlenhydrat-Aufnahme wegen des gesteigerten Glucoseumbaus als Ursache für vermehrten Thiaminbedarf angesehen (MILLER und CREMER (1972), ERBSLÖH und COLLIER (1979), MESULAM et al. 1977). SAUBERLICH u. Mitarb. konnten 1979 beim Erwachsenen nachweisen, daß der B_1-Bedarf von den zugeführten Kalorien, vorallem den Kohlenhydraten abhängt. Dementsprechend beziehen auch FAO/WHO und nationale amerikanische Gesundheitsbehörden den B_1-Bedarf auf zugeführte Kalorien: 0,3 - 0,5 mg B_1/1000 kcal bzw. ca. 0,1 mg B_1/1000 kJ.

Demzufolge ist auch bei gesteigerter körperlicher Aktivität ein erhöhter B_1-Bedarf anzunehmen (MC ALPINE und HILLS 1940, MILLER und COLLIER 1979).

Als weitere Situationen gesteigerten Stoffwechsels mit entsprechend erhöhtem Thiaminbedarf werden Schwangerschaft (ERBSLÖH und CREMER 1972), Stillperiode (MILLER und COLLIER 1979), Wachstumsalter (NEUMANN et al. 1979), chronische Erkrankungen (KANIG 1969), Hyperthyreoidismus (MILLER und COLLIER 1979) und (fieberhafte) Infektionen (ERBSLÖH und CREMER 1972) angegeben.

3.) Gestörte Resorption

Alle unspezifischen Ursachen einer Resorptionsstörung sind auch für B_1 denkbar: entzündliche, toxische oder mechanisch bedingte Verkleinerung der Resorptionsfläche des Darms, Anazidität, Achylie, lang anhaltende Durchfälle, häufiges Erbrechen (ERBSLÖH und CREMER 1972, MILLER und COLLIER 1979).
Die Frage, ob es sich bei der Thiaminresorption um einen aktiven Prozeß (COOPER und PINCUS 1979, THOMSON et al. 1968) oder einen passiven Diffusionsvorgang handelt, war lange umstritten; für beide Thesen fanden sich zahlreiche experimentelle Hinweise. HOYUMPA, MIDDLETON u. Mitarb. fanden 1975 mittels Versuchen an Ratten für diesen scheinbaren Widerspruch eine mögliche Erklärung: Die B_1-Aufnahme erfolgt bei höheren Konzentrationen (ab 2 µM) vor allem passiv, bei kleineren aktiv, d.h. über einen "Carrier", Energie verbrauchend, auch gegen ein Konzentrationsgefälle. Da letzteres bei den üblicherweise mit der Nahrung aufgenommenen Mengen von 1-2 mg zutrifft, darf man wohl beim Menschen in physiologischen Dosen einen aktiven Prozeß annehmen, der Energie verbraucht und wesentlich störanfälliger ist. Nach den heutigen Vorstellungen erfolgt die aktive Aufnahme des Thiamins nach Phosphorylierung durch ein vom Pankreas sezerniertes Enzym (Thiaminpyrophosphokinase) im Jejunum (GASSMANN und SANDNER 1967). HOWARD u. Mitarb. (1974) vermuten als Ursache der von ihnen gefundenen B_1-Malabsorption bei Folsäure-Mangelratten eine Störung dieses aktiven Trans-

ports und eine Schädigung der Dünndarmschleimhaut.

4.) Verwertungsstörungen

Katheteruntersuchungen von THOMSON u. Mitarb. (1970) zeigen, daß der Großteil des absorbierten Thiamins vor Erreichen des großen Kreislaufs die Leber passiert, so daß deren Funktionsfähigkeit sich auf den B_1-Haushalt auswirken könnte.
Eine gesteigerte Diurese z.B. bei Diuretikabehandlung chronisch Herzinsuffizienter wird als mögliche Ursache einer vermehrten B_1-Ausscheidung und infolgedessen eines Vitaminmangels bei diesen Patienten erörtert (ANTONIN 1971).

5.) Antagonisten

Sogenannte Antivitamine werden in Pflanzen und Tieren, z.B. Karpfen, gefunden (KANIG 1969). Thiaminmangel kann bei einseitiger langfristiger Ernährung mit Fischen, die "Thiaminase", ein Thiamin spaltendes Enzym enthalten, auftreten (GEROK 1977). U.a. darauf führen ERBSLÖH und CREMER (1972) den von ihnen in Thailand beobachteten B_1-Mangel zurück.
Bei einigen Antiparasitenmitteln wurden nachteilige Wirkungen auf den B_1-Haushalt beschrieben (COOPER und PINCUS 1979, NEUMANN u. Mitarb. 1979). Bei Tierversuchen werden Antimetaboliten wie die TPP-Hemmer Pyri- und Oxythiamin zur raschen Herstellung eines B_1-Defizits und zu gezielten Fragestellungen benutzt (CHAN 1978, COOPER und PINCUS 1979, MURALT 1962, PLAITAKIS u. Mitarb. 1978).

IV.) NACHWEISVERFAHREN EINES VITAMIN B_1-MANGELS

Die dargelegte Bedeutung für Stoffwechsel und Nervensystem sowie die zahlreichen möglichen Ursachen für einen Mangel haben viele Ärzte dazu veranlaßt, mehr oder weniger ungezielt bei internistischen und neurologischen Erkrankungen, vor allem dem polyneuropathischen Formenkreis, therapeutisch in hohen Dosen Vitamin B_1 zu geben. Wird auch von manchen Autoren über eine

gelegentliche Schmerzbesserung bei verschiedensten Polyneuropathien (PNP) berichtet (HUEBER 1964), so sind die Erfolge einer ausschließlichen Behandlung mit B_1 (CHAMPELL und RITCHIE RUSSELL 1941, STRAUSS 1935) doch heftigst umstritten. LUCKNER und MAGUN (1952) sprechen dem Vitamin jegliche "antineuritische" Wirkung ab. Auch zur Schmerzbekämpfung bei PNP sind hoch dosierte B-Vitamine nicht geeignet, da ihre antineuralgische Wirkung unbedeutend ist und hierfür wirksamere Pharmaka zur Verfügung stehen. Erscheint so eine ungezielte Behandlung wenig sinnvoll, ist es wichtig, die Patienten herauszufinden, bei denen wirklich ein echter Vitamin B_1-Mangel oder eine Resorptionsstörung vorliegt.

Zur Thiaminbestimmung kaum mehr gebräuchlich sind biologische Methoden wie Rattenschutztest, Rattenwachstumstest oder Hefefermentationstest. Etwas häufiger werden noch mikrobiologische Verfahren (nephelometrische Wachstumsmessung) eingesetzt, z.B. mit Ochromas malhamensis oder danica, Lactobacillus viridescens oder fermenti (KERSHAW 1967).
Beim Thiochromtest (MC ALPINE und HILLS 1940, NEVILLE et al. 1968) wird durch milde Oxidationsmittel (Kaliumferricyanid oder Bromcyan) aus Thiamin das in UV-Licht intensiv blau fluoreszierende trizyklische Thiochrom erzeugt, die Fluoreszenz wird gemessen, wobei Fremdfluoreszenzen sorgfältig entfernt werden müssen.
Bei den bisher beschriebenen Verfahren wird meist der Thiamingehalt in Urin und Blut bestimmt. Für die normale tägliche Ausscheidung im Urin wird jedoch eine große Bandbreite von sehr unterschiedlichen Werten in der Literatur angegeben. Starke Schwankungen sind durch verschiedene Bestimmungstechniken, erhebliche Beeinflussung durch Kost und renale Exkretion (GLATZEL 1967, MC ALPINE und HILLS 1940), sowie "individuelle Idiosynkrasie" (NEVILLE et al. 1968) erklärbar. Der Uringehalt ist zur Aufdeckung von Grenzbefunden ungeeignet (SAUBERLICH u. Mitarb. 1979).
Auch die Blutspiegelbestimmung hat für sich genommen nur sehr beschränkte Aussagekraft, da noch Faktoren wie intra-/extrazelluläre Verteilung, Blut-Hirn-Schranke, eventuelle Leberschäden und die Bedeutung für Enzymbildung zu berücksichtigen sind

(KERSHAW 1967). Der Thiamingehalt des Blutes schwankt so stark, daß eine Verminderung nicht unbedingt mit einem Vitaminmangel gleichgesetzt werden kann (GLATZEL 1967).
Um die physiologische bzw. pathologische Bedeutung eines gestörten B_1-Haushalts zu erfassen, erscheint die Bestimmung daraus resultierender Stoffwechselveränderungen besser geeignet. Die Ausscheidung von 5-Hydroxy-3-indolessigsäure (5-HIES) und Gesamt-Indol-3-Essigsäure (GIES) im Harn vor und nach Tryptophanbelastung wird jedoch nicht nur durch Vitamin B_1, sondern auch durch B_2 undB_6 beeinflußt (WEIDEMANN 1973).
Da bei Thiaminmangel der Pyruvatdecarboxylase das Coenzym fehlt, häufen sich Pyruvat und das daraus durch Reduktion entstehende Lactat an, dies ließ sich tierexperimentell bestätigen (ANTONIN 1971). Auch die Bestimmung dieser beiden Metaboliten im Blut (CAMBIER et al. 1973), selbst nach Glukosebelastung (MÜLLER KOBOLD et al. 1975) oder bei Berücksichtigung ihres Quotienten (WEIDEMANN 1973), ist jedoch recht unspezifisch (KERSHAW 1967): Auch eine Vielzahl anderer Bedingungen führt zu einer erhöhten Brenztraubensäurekonzentration (GLATZEL 1967).

Der Messung dieser beiden Substanzen überlegen ist die Bestimmung der Erythrozyten-Transketolase-Aktivität im Bluthämolysat (BRIN u. Mitarb. 1960, KRAUT u. Mitarb. 1966), deren Erniedrigung nach BRIN (1962) sowie CAMBIER u. Mitarb (1973) den klinischen Symptomen vorausgeht. Diese Methode hat die weiteste Verbreitung erfahren (COOPER und PINCUS 1979), obwohl sie das Thiamin nur durch eine seiner Wirkungen "bestimmt", also auf dieses wichtige Vitamin nur indirekte Schlußfolgerungen zuläßt. Das Meßergebnis kann auch durch andere Faktoren als Thiamin beeinflußt sein. TPP ist nur einer der Cofaktoren der Transketolase (MILLER und COLLIER 1979). Ein Schluß von der Transketolaseaktivität auf TPP setzt eine ausreichende Menge an Apoenzym und dessen Bindungsfähigkeit mit dem Coenzym voraus. Das Apoenzym ist ein Eiweiß, seine Synthese könnte z. B. bei Lebererkrankungen gestört sein (BRIN 1962, FENNELLY et al. 1967). Durch Bestimmung der Transketolaseaktivität vor und nach in vitro-Zusatz von TPP im Überschuß und Angabe der Steigerung in % als TPP-Effekt soll vermieden werden, daß eine auf Apoenzymmangel beruhende herabgesetzte Aktivität fälschlich

einem Thiaminmangel zugeschrieben wird (BRIN 1962). NEUMANN u.Mitarb. (1979) geben allerdings Hinweise darauf, daß durch Zufügen von TPP nur in frühen Stadien eines B_1-Mangels die Transketolaseaktivität wieder voll normalisiert werden kann, in fortgeschrittenen dagegen lediglich eine geringere Steigerung zu erreichen ist: Folge wäre ein kleiner TPP-Effekt, was zu einem falsch negativem Ergebnis führen würde. GLATZEL (1967) kritisiert die große Gefahr falsch positiver Ergebnisse, da die Transketolaseaktivität der Erythrozyten auf eine B_1-Veränderung sehr rasch anspricht, dies jedoch noch nichts über die Bedeutung aussagt, ob es sich bereits um einen echten Vitaminmangel handelt; es habe sich keine damit in Zusammenhang stehende physische oder psychische Leistungsschwäche nachweisen lassen.

Mit einer von BERNDT u. Mitarb. (1975) in die klinische Diagnostik eingeführten Methode unter Verwendung radioaktiv markierten ^{35}S-Thiaminhydrochlorids lassen sich die Vitamin B_1-Resorption sowie ein B_1-Mangel quantitativ erfassen. In dieser Arbeit sollen die mit dieser Methodik gewonnen Ergebnisse bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen ausgewertet, gegenübergestellt und in Hinblick auf die Möglichkeit eines B_1-Mangels diskutiert werden. Es soll erörtert werden, bei welchen Krankheiten diese Methode eine diagnostische Hilfe darstellt.

B.) METHODE UND KRANKENGUT

Die Untersuchungen erfolgten mit ^{35}S markiertem Thiamin. ^{35}S ist ein reiner und weicher β-Strahler mit einer maximalen Energie von 0,167 MeV. Als Richtwerte des Strahlenschutzes gelten eine maximal zulässige Konzentration im Gesamtkörper von 400 μCi, eine Belastbarkeit des kritischen Organs Gonaden mit 90 μCi. Bei der Lagerung muß die Halbwertszeit von 87,5 Tagen berücksichtigt werden. Die Strahlenbelastung ist im Vergleich zu dem seit Jahren in der klinischen Diagnostik gebräuchlichem Schillingtest gering (s. Tab. 1).

Die Patienten sollten vor dem Test für mehrere Tage keine Vitamin B_1 enthaltende Präparate und keine anderen β-Strahler (z.B. Schilddrüsenszintigraphie) erhalten haben.
Zur Bestimmung der Resorption bekommen sie morgens nüchtern 10 μCi ^{35}S-Thiaminhydrochlorid, in einem Glas Wasser gelöst, verabreicht und gleichzeitig 300 mg nicht markiertes Thiamin als "Ausschwemmdosis" (flushing dose) i.m. injiziert, um den Körper mit Thiamin abzusättigen. Ab sofort wird der 24-Stunden-Urin gesammelt, wobei der Patient angehalten wird, im Lauf des Tages reichlich (mindestens 1 l) Flüssigkeit zu trinken, und bis zum Mittagessen nichts zu essen. Die Aktivität wird nach Mischung von 1 ml Urin mit 10 ml eines Zählcocktails (Instagel^R) in einem Flüssigkeitsszintillationszähler bestimmt. Durch die Färbung des Urins ergibt sich ein chemischer und ein optischer Quench-Effekt, der dadurch verursachte Fehler liegt bei 10-15% und ist damit etwa von der Größe des Sammelfehlers.

Läßt man die Injektion des kalten Thiamins weg, geht in das Ergebnis nicht nur eine Resorptionsstörung, sondern auch ein eventueller Thiaminmangel ein. In der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg wurde bisher vor allem diese Form des Tests durchgeführt, ihre Werte liegen dieser Arbeit zugrunde.

Isotop	Halbwertszeit	Energie der Gamma-Strahlung	maximale Energie der Beta-Strahlung	kritisches Organ	maximal zulässige Konzentration im Gesamtkörper
^{35}S	87,5 Tage	-	0,167 MeV	Gonaden	400×10^{-6} Ci
					90×10^{-6} Ci
^{57}Co	267 Tage	0,136 MeV	-	ges.Körper	200×10^{-6} Ci
^{58}Co	71 Tage	1,6 MeV	0,15 MeV	ges.Körper	200 bzw. 30×10^{-6} Ci
^{60}Co	5,25 Jahre	1,33 MeV	0,306 MeV	ges.Körper	10×10^{-6} Ci

Tab. 1: Strahlenschutzdaten der beim Schilling-Test verwendeten Cobalt-Isotope im Vergleich mit ^{35}S (nach: Radiation Protection Recommandation of the International Commission on Radiological Protection. Report of Committee II on the permissible Dose of internal Radiation.)

Es wurden alle Krankengeschichten derjenigen Patienten ausgewertet, bei denen der Test seit seiner Einführung 1975 bis zum April 1979 durchgeführt wurde (n=642).

Folgende Daten bzw. Angaben wurden - soweit aus den Unterlagen ersichtlich - besonders berücksichtigt: Alter, Diagnose, anamnestische Angaben zum Alkohol- und Medikamentenkonsum, Magen--Darm-Beschwerden und -Operationen, Parästhesien, Störungen der Oberflächen- und Tiefensensibilität, motorische Schwächen bzw. Lähmungen, Elektromyo- und Elektroneurographiebefunde, Reflexstatus, chemische (Bromthaleintest, γGT, GOT, GPT) und klinische (Palpation, Spider naevi, Dupuytrensche Kontraktur etc.) Hinweise auf einen Leberschaden, Magensaftanalyse, radiologische, endoskopische und histologische Befunde des Verdauungstrakts, Xylosetest, Hinweise auf latenten oder manifesten Diabetes mellitus (Nüchternblutzucker, Tagesprofil, orale Glucosebelastung, Tolbutamidtest), peripheres Blutbild, Sternalmark. Beim hier beschriebenen B_1-Test und beim B_{12}-Test (Schilling--Test) wurden zur Kontrolle der vollständigen Sammlung auch jeweils Urinvolumen und Kreatininausscheidung registriert.
Die Patienten wurden nach Kontrolle ihrer Diagnose, wobei auch der spätere Verlauf berücksichtigt wurde, folgenden Krankheitsgruppen zugeordnet (Verteilung s. Tab. 3):
Amyotrophe Lateralskerose (ALS), "Druck"-läsionen peripherer Nerven, heredodegenerative Erkrankungen, hirnatrophische Prozesse, Multiple Sklerose, Funikuläre Myelose, cervikale Myelopathie, Myelopathien sonstiger (z.B. paraneoplastischer oder diabetogener) bzw. ungeklärter Genese, Opticusläsionen, Polyradikulitis, alkoholische Polyneuropathie (PNP) ohne Encephalopathie, alkoholische PNP mit Encephalopathie (unter diesem Begriff wurden Wernicke-Korsakow-Syndrom, Prädelir, Delir und alkoholtoxische cerebrale Anfälle subsumiert), Alkoholpatienten ohne PNP und ohne Encephalopathie, Alkoholpatienten ohne PNP aber mit Encephalopathie, PNP bei latentem oder manifestem Diabetes, latente oder manifeste Diabetiker ohne PNP, PNP bei Malabsorption, PNP anderer Ursache (Medikamente, parainfektiös, Porphyrie, Periarteriitis nodosa, paraneoplastisch), multifaktorielle PNP (wenn mindestens zwei mögliche Ursachen auffind-

bar waren) und PNP unklarer Genese; schließlich blieben Patienten, deren Diagnose letztlich nicht ausreichend geklärt werden konnte.

Statistische Auswertung

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit dem Model 10 Calculator Hewlett-Packard. Es wurden der Mittelwert ($\bar{x}$), die Standardabweichung s_x und der mittlere Fehler des Mittelwertes $s_{\bar{x}}$ ermittelt. Beim Vergleich zweier Mittelwerte wurde nach dem Student-Test (t-Test) die Signifikanzwahrscheinlichkeit ihres Unterschiedes errechnet. Eine Signifikanz wird bei einem Signifikanzniveau p kleiner oder gleich 0,05 angenommen.

C.) E R G E B N I S S E

Die Kontrolle der beim B_1-Test gesammelten Kreatinin- bzw. Urinmengen führte bereits zum ersten ernüchternden Resultat: Bei 83 von 642 Patienten, das sind 13% (s. Tab. 2 und Abb. 2), war das Ergebnis wegen vermutlich unvollständiger Sammlung nicht zu verwerten. Anlass zu dieser Annahme gaben Urinvolumen unter 650 ml und merklich unter der Norm (bei Frauen 0,8, bei Männern 1,0 g/die) liegende Kreatininausscheidungen, vor allem bei entsprechenden Normalwerten im B_{12}-Test.

Eine noch größere Zahl, nämlich 111 (17% !, s. Tab. 2 und Abb. 2), mußte leider von der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden, weil eine besonders gründliche Durchsicht der Unterlagen doch Angaben über kurz zurückliegende medikamentöse Vitamin B_1-Einnahme zutage förderte. Acht weitere Patienten mit B_1-Exkretionsraten größer als 30% wurden trotz fehlender ausdrücklicher Angaben über eine Vorbehandlung sicherheitshalber ebenfalls ausgeschlossen, da diesbezügliche Anamnesen leider gelegentlich lückenhaft waren, und derart hohe Werte sonst nur bei vorheriger therapeutischer Zufuhr auftraten.

voll verwertbar	440
unsichere Urinsammlung	83
Vitaminvorbehandlung	111
vermutlich Vitaminvorbehandlung (Exkretion > 30%)	8
Gesamtzahl der untersuchten Patienten	642

Tab. 2: Verwertbarkeit der Ergebnisse bei strengen Kriterien

Weiterhin mußte geprüft werden, ob andere Medikamente, insbesondere das Thiazolderivat Clomethiazol (Distraneurin^R) mit den Testergebnissen interferiert. Daher wurden alle Patienten, die kurz vor dem B_1-Test aus verschiedenen Gründen Distraneurin^R bekommen hatten, dahingehend überprüft, ob sie ähnlich erhöhte B_1-Mengen ausschieden wie bei einer vorausgegangenen Einnahme des Vitamins. Da sich jedoch keine überhöhten Werte ergaben, wurden sie im folgenden mitberücksichtigt.

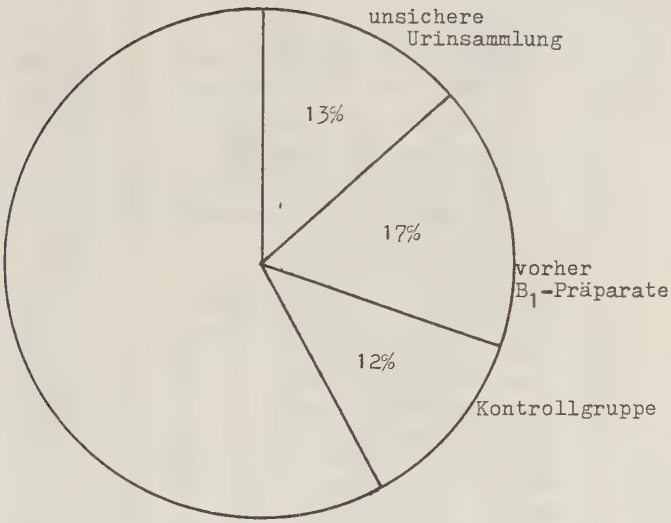


Abb. 2: Prozentuale Verwertbarkeit der gewonnenen Werte

Von den verbliebenen 440 Patienten wurden 345 in die oben beschriebenen Krankheitsgruppen eingeteilt (Tab. 3).
79 Patienten, deren Diagnose keiner dieser Gruppen zuzuordnen war und einen Zusammenhang mit dem Vitamin B_1-Stoffwechsel ausgeschlossen erscheinen ließen, wurden zur Ermittlung des Normalwertes als Kontrollgruppe geführt. Dabei war weitere Bedingung, daß sich bei ihnen keinerlei Hinweise auf erhöhten Alkoholkonsum, Leberschädigung, diabetische Stoffwechsellage, Magen-Darm-Störungen bzw. -Operationen, Nephropathie oder polyneuropathische Symptome fanden. Es handelt sich dabei vor allem um Patienten mit "vegetativer Dekompensation", Depression, Lumbago, Cephalgien, Meningeom, vaskulären Prozessen bzw. Insulten und Störungen des extrapyramidalen motorischen Systems.
16 Fälle ließen sich weder einer Krankheitsgruppe eindeutig zuordnen noch im eben beschriebenen Sinn als "Normalpersonen" bezeichnen.

alkohol. PNP ohne Enc.	31
alkohol. PNP mit Enc.	16
Alkohol. ohne PNP, mit Enc.	10
Alkohol. ohne PNP, ohne Enc.	5
ALS	25
PNP bei (lat.) Diabetes	23
(lat.) Diabetes ohne PNP	14
Druckläsion periph. Nerven	6
Funikuläre Myelose	9
Heredodegener. Erkrankungen	19
Hirnatroph. Prozesse	9
Multiple Sklerose	39
cervikale Myelopathie	15
Myelopathie anderer Genese	18
Opticusläsionen	3
PNP bei Malabsorption	16
PNP anderer Ursache	20
PNP multifaktoriell	21
PNP unklarer Genese	28
Polyradikulitis	6
Unklare Diagnose	12
"Normalpatienten"	79
nicht einzuordnen	16
	440

Tab. 3: Zuordnung der verwertbaren Ergebnisse zu Krankheitsgruppen

Die statistische Auswertung der Kontrollgruppen zur Ermittlung des Normalwertes der B_1-Ausscheidung (Einzelwerte s. Abb. 3) ergab einen Mittelwert von 15,8% (Standardabweichung $s_x = 3,1$; mittlerer Fehler des Mittelwertes $s_{\bar{x}} = 0,4$).

Zur Analyse der Altersverteilung wurden 40 Kontrollpersonen ausgewählt, bei denen Verfälschungsmöglichkeiten, wie ungenügende Urinsammlung, vorherige B_1-Medikamentierung oder Magen-Darm--Erkrankungen bzw. -Operationen besonders sicher ausgeschlossen werden konnten. Abb. 4 zeigt eine Tendenz zu niedrigeren Ausscheidungsraten bei älteren Patienten, wenn auch die berechnete Regressionsgerade bei der relativ geringen Fallzahl und der unterschiedlichen Häufigkeit einzelner Altersstufen äußerst vorsichtig zu beurteilen ist. Der Korrelationskoeffizient beträgt auch nur -0,426.

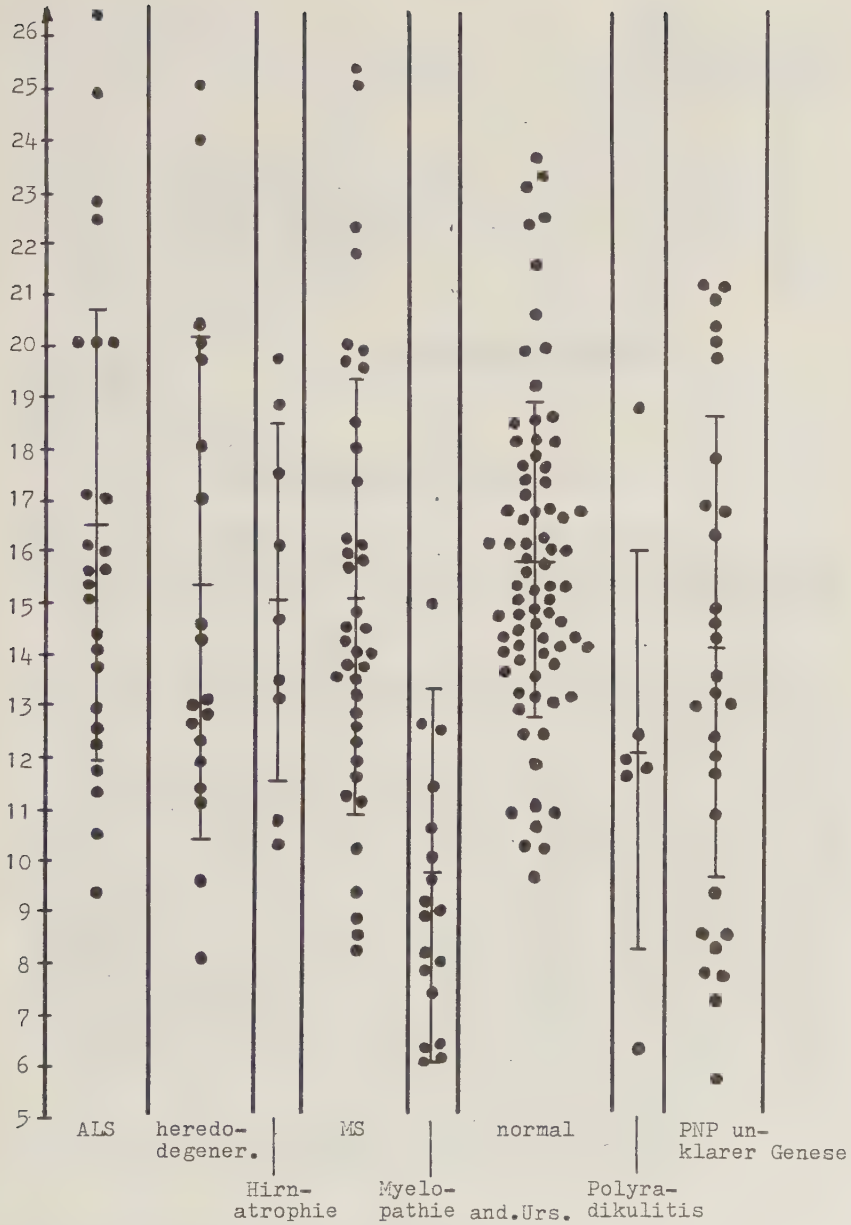


Abb.3: Verteilung der Einzelwerte bei einigen Krankheitsgruppen, $\bar{x} \pm s_x$ eingezeichnet.

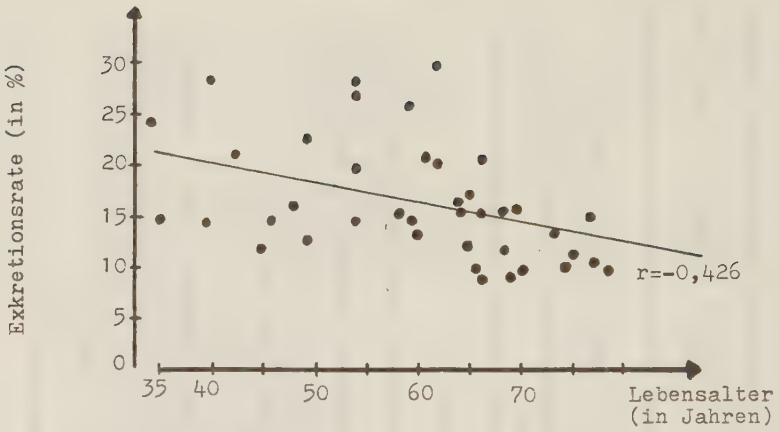


Abb. 4: Alterverteilung der B_1-Exkretion (nach Berndt u. Mitarb. 1975)

Die Normalgruppe wurde auch auf einen Zusammenhang der B_1- mit den B_{12}-Ausscheidungsraten untersucht, es fand sich jedoch keine Korrelation ($r = -0,13$).

Die Mittelwerte aller Krankheitsgruppen unter Angabe eines eventuellen signifikanten Abweichens von der Kontrollgruppe sind aus Tab. 4 ersichtlich.
Patienten mit ALS, heredodegenerativen Erkrankungen, Hirnatrophie, MS und Polyneuropathie unklarer Ursache unterscheiden sich von den Kontrollpersonen praktisch nicht (Abb. 3).
Bei in dieser Reihenfolge zunehmender Signifikanz liegen die Ausscheidungsraten unter der Norm (Tab. 4):
Polyradikulitis ($p< 0,05$), multifaktorielle PNP ($p< 0,01$), cervikale Myelopathie, Diabetes ohne PNP, Alkohol ohne PNP und ohne Encephalopathie ($p< 0,005$), Funikuläre Myelose, PNP bei Malabsorption, periphere Druckläsion, Myelopathie anderer Ursache, Alkohol ohne PNP mit Enc. sowie alkoholische PNP ohne und mit Enc. ($p< 0,001$).

Krankheitsgruppe	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	p(bei signifikantem Abweichen von der Kontrollgruppe
"Normal" (Kontrollgruppe)	15,8	0,4	
alkohol. PNP ohne Enc.	12,7	0,6	p< 0,001
alkohol. PNP mit Enc.	9,8	0,8	p< 0,001
Alkohol. ohne PNP, mit Enc.	10,1	1,0	p< 0,001
Alkohol. ohne PNP, ohne Enc.	10,4	1,6	p< 0,005
Summe aller Alkohol. ohne PNP (mit und ohne Enc.)	10,2	0,8	p< 0,001
Summe aller Alkoholpatienten	11,3	0,5	p< 0,001
ALS	16,3	0,9	
PNP bei lat. Diabetes	14,0	1,8	
PNP bei manif. Diabetes	14,0	1,7	
Summe aller PNP bei Diabetes (lat. oder manif.)	14,0	1,2	
Lat. Diabetes ohne PNP	12,2	1,8	
Manif. Diabetes ohne PNP	11,4	1,6	p< 0,001
Summe aller Diabetiker (lat. oder manif.) ohne PNP	11,8	1,2	p< 0,005
Summe aller manif. Diabetiker (mit und ohne PNP)	13,2	1,3	
Summe aller lat. Diabetiker (mit und ohne PNP)	13,1	1,3	
Summe aller Diabetiker (mit und ohne PNP, lat. oder manif. Diabetes)	13,2	0,9	
Druckläsion peripherer Nerven	10,0	0,8	p< 0,001
Funikuläre Myelose	11,3	1,2	p< 0,001
heredodegener. Erkrankungen	15,3	1,1	
hirnatroph. Prozesse	14,9	1,1	
MS	15,1	0,7	
cervikale Myelopathie	11,9	1,2	p< 0,005
Myelopathie anderer Ursache	9,6	0,9	p< 0,001
PNP bei Malabsorption	10,4	0,9	p< 0,001
PNP multifaktoriell	13,1	0,9	P< 0,01
PNP unklarer Ursache	14,2	0,9	

Tab. 4: Mittelwerte aller Krankheitsgruppen unter Angabe von p bei signifikantem Abweichen von der Kontrollgruppe

Bei der Durchsicht des Krankenguts, bei dem der ^{35}S-Thiamintest durchgeführt wurde, fielen 3 Patienten mit Opticusläsionen auf, die wegen ihrer geringen Zahl nicht statistisch ausgewertet wurden, wegen ihrer durchweg sehr niedrigen B_1-Ausscheidung jedoch gesondert hervorgehoben werden sollen (Tab. 5).

S.J.	langsam progrediente partielle Opticusatrophie unklarer Ursache beidseits	9,4
H.M.	M.Boeck; Opticusneuritis, vermutlich durch Myambutol	12,5
D.B.	Tabak-Alkohol-Amblyopie	10,2

Tab. 5: B_1-Ausscheidung in % bei Patienten mit Opticusläsionen

Bei den Polyneuropathien "anderer Ursache" war wegen der Heterogenität der zugrunde liegenden Störungen eine Mittelwertsberechnung nicht sinnvoll. Die Werte lassen auch keine Tendenz erkennen und sind zusammen mit den Diagnosen aus Tab. 6 zu entnehmen.

Schwere PNP bei Arzneimittelabusus (Verdacht auf Hypnotica und Sedativa), Leberparenchymschaden	8,5
PNP bei Laxantien- und Schlafmittelabusus	12,6
PNP bei langjährigem Analgetikaabusus	13,1
PNP nach Arzneimittelabusus, v.a. Kopfschmerztabletten	14,1
PNP und Medikamentenentzugsdelir bei Polytoxikomanie	17,1
Paraneoplastische PNP (Magenadenocarcinom)	8,6
paraneoplast. PNP, Meningitis carcinomatosa, Zustand nach Ablatio mammae beidseits	12,4
PNP bei malignem Lymphom	16,9
PNP bei Periarteriitis nodosa	8,9
PNP bei Verdacht auf Panarteriitis nodosa	13,1
PNP bei Akrodermatitis chronica atrophicans	11,6
PNP bei generalisierter psoriatischer Erythrodermie	14,4
PNP wohl parainfektiös	16,6
PNP bei Porphyria variegata	16,9
Koma-PNP nach thyreotoxischer Krise, Strumektomie und folgender Ateminsuffizienz	13,0
PNP bei subklinischer Hypothyreose	18,6
PNP; Glomerulonephritis mit nephrot. Syndrom, Gicht mit sekundärer Pyelonephritis	9,8
"Alters-PNP" bei schwerer Arteriosklerose	14,0

Tab. 6: Diagnosen und B_1-Ausscheidung in % der Gruppe "PNP anderer Ursache"

Die durchschnittliche B_1-Exkretion von Kontrollpersonen und Patienten mit ALS sowie Patienten mit hirnatrophischen Prozessen unterscheidet sich nicht signifikant (Abb. 3).

Die Verteilung der Einzelwerte auf die der Gruppe "heredodegenerative Erkrankungen" zugrunde liegenden Diagnosen ist aus Tab. 7 ersichtlich. Die Fallzahl der einzelnen Diagnosen ist für eine statistische Aussage zu gering, der Mittelwert unterscheidet sich von der Norm nicht signifikant.

Neurale Muskelatrophie	8,1 9,6 12,3 17,0 18,0 19,9 20,4 24,1 25,2
Verdacht auf metachromatische Leukodystrophie	11,2
Friedreichsche Ataxie	11,4 13,1
Verdacht auf spinocerebellare Heredoataxie	14,4
Cerebellare Heredoataxie (Nonne-Pierre Marie)	11,9 12,7
Facioscapulohumerale Muskeldystrophie	14,5
Spastische Spinalparalyse	20,1
Spinale Muskelatrophie	12,8 13,0

Tab. 7: B_1-Exkretion in % bei heredodegenerativen Erkrankungen

Zur übersichtlichen Darstellung, wie der normale Mittelwert bei Multiple Sklerose-Patienten (Einzelwerte s. Abb. 3) zustande kommt, wurde in Abb. 5 nach der Häufigkeit normaler (Ausscheidung mindestens Mittelwert der Normalgruppe $\bar{x}_n$ minus Standardabweichung $s_x = 15,8 - 3,1 = 12,7$), leicht erniedrigter (bis $\bar{x}_n - 2s_x = 9,6$) und stark erniedrigter Werte ($< \bar{x}_n - 2s_x$) aufgeschlüsselt.

Der Vergleich von B_1- mit B_{12}-Exkretion ergab auch bei MS keine Korrelation.

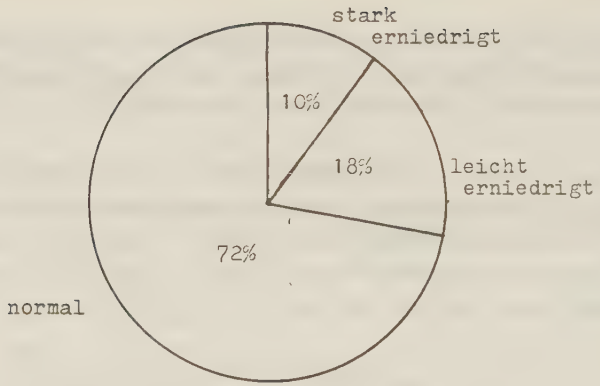


Abb. 5: Prozentuale Verteilung der B_1-Exkretion bei MS-Patienten

Bei der durchschnittlich ebenso normale Werte liefernden Gruppe der Polyneuropathien "unklarer Genese" sind die aus Abb. 3 ersichtlichen Einzelwerte in Abb. 6 gleichfalls so gruppiert, daß der Anteil normaler, leicht und stark erniedrigter Werte deutlich wird.

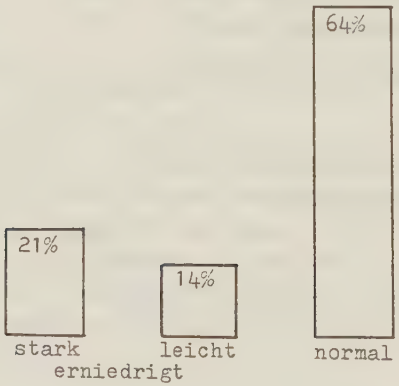


Abb. 6: Verteilung der B_1-Exkretion bei Polyneuropathie unklarer Genese (Abweichung von der Summe 100% durch Abrunden)

Der Mittelwert bei Polyradikulitis ($\bar{x}$ = 12,1) weicht mit geringer Signifikanz ($p < 0,05$) von der Normalgruppe ab. Die Einzelwerte sind in Abb. 3 dargestellt.

Unter den Patienten mit Polyneuropathien multifaktorieller Genese, die statistisch von der Norm bereits mit einer Signifikanz von $p < 0,01$ abweichen, finden sich noch bei fast der Hälfte im Normbereich liegende Werte (Abb. 7).

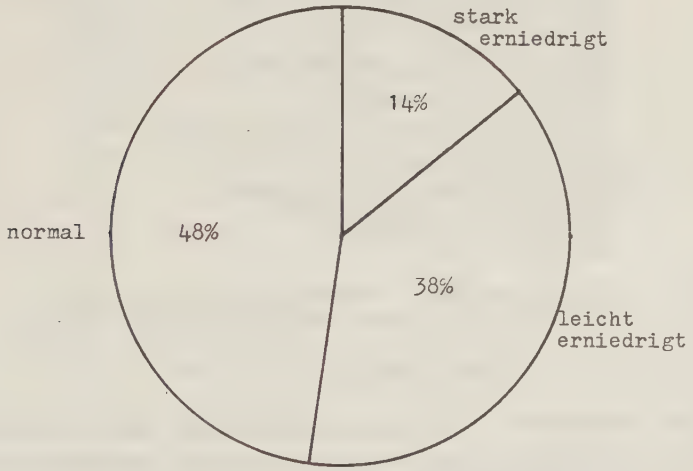


Abb. 7: Verteilung der B_1-Exkretion bei Polyneuropathie multifaktorieller Genese

Die Zuordnung zu bestimmten für die Polyneuropathie ursächlich denkbaren Konstellationen erfolgt in Tab. 8.
Der Mittelwert der Patienten, bei denen ausschließlich eine Kombination aus erhöhter Alkoholeinnahme und diabetischer Stoffwechsellage als Ursache erwogen wurde, beträgt 13,9; er weicht nicht statistisch signifikant vom Normalwert ab ($p < 0,1$).

Alkohol+lat. Diabetes	11,5
	12,2
	12,3
	12,6
	13,0
	21,0
Alkohol+manif. Diabetes	9,7
	13,8
	16,3
	16,4
paraneoplast.+lat. Diabetes	10,7
paraneoplast.+manif. Diabetes	17,3
Resorptionsstörungen+Diabetes	4,8
Resorptionsstörungen+paraneo.+ Alkohol	7,1
Resorptionsstörungen+paraneo.	16,9
Resorptionsstörungen+lat.Diab.+ fraglich Alkoholabusus	12,2
Gastritis+Alkoholabusus+lat. Diab.	12,3
Magenresektion B II, Stumpf-gastritis + Alkohol	15,1
Magenresektion B II, Analgetika-abusus+Alkohol-paraneoplast.	21,1
Alkohol + Analgetika	14,2
Alkohol + INH	9,1

Tab. 8: Mögliche Ursachen und B_1-Exkretion bei Polyneuropathien multipler Genese

Bei den Patienten mit Cervikaler Myelopathie war die B_1-Ausscheidung mit einer Signifikanz von $p< 0{,}005$ vermindert. Über die Hälfte zeigte unter der Norm liegende Werte, wobei stark erniedrigte relativ häufig waren (Abb. 9).

Eine Korrelation der Ausscheidungsraten beim B_1- und B_{12}-Test fand sich nicht.

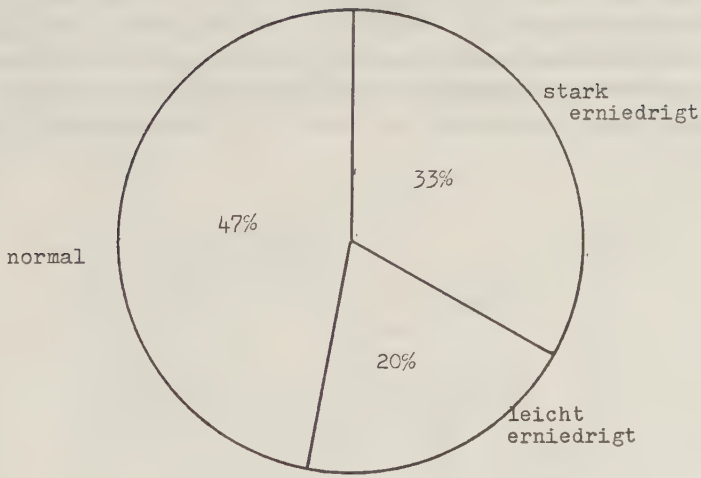


Abb. 8: Verteilung der B_1-Exkretion bei Cervikaler Myelopathie

Dies gilt auch für die Patienten mit Funikulärer Myelose, vor allem wenn man deren im Durchschnitt hoch signifikant erniedrigten B_1-Exkretionswert ($p < 0{,}001$) einzeln der jeweiligen B_{12}-Ausscheidung im einfachen Schilling-Test gegenüberstellt, die ja bei dieser Krankheit definitionsgemäß vermindert ist.
Einen leichten Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang findet man dagegen, wenn man die B_1-Werte mit den B_{12}-Ausscheidungsraten vergleicht, die bei zusätzlicher Gabe von Intrinsic factor erzielt wurden (Korrelationskoeffizient $r = -0{,}43$).

Patienten, deren Polyneuropathie aufgrund anamnestischer Angaben (Magen-Darm-Operationen bzw. -Beschwerden), röntgenologischer und bioptischer Befunde, nach Magensaftanalyse und Xylose-Test auf Resorptionsstörungen zurückgeführt wurde, wiesen überwiegend stark erniedrigte B_1-Ausscheidungsraten auf (Abb. 9).

Abb. 9: Verteilung der B_1-Exkretion bei Polyneuropathie mit Malabsorption

Ein quantitativer Zusammenhang der B_1-Ausscheidung mit den Meßergebnissen beim Xylosetest oder bei der B_{12}-Resorptionsprüfung mit und ohne Gabe von Intrinsic factor fand sich nicht.

Bei Durchsicht der Krankenunterlagen fiel auf, daß Patienten mit in ihrer Ursache letztlich ungeklärten, meist auf Kompressionsphänomene zurückgeführten Läsionen des Peripheren Nervensystems auffallend niedrige B_1-Ausscheidungswerte aufwiesen (Tab. 9). Die statistische Analyse ergab eine hohe Signifikanz ($p< 0{,}001$).

Atrophie des re. Ellenbogens mit Ulnarisläsion	9,4
Ulnariskompressionssyndrom re.	8,2
Schulter-Arm-Syndrom re.	8,3
Peronaeusdrucklähmung re. bei Alkoholabusus	8,9
Peronaeusparese re. unklarer Ursache	12,0
Peronaeuslähmung li. (wahrscheinlich Kompression im Fibulakopfbereich), chron. Alkoholabusus	13,0

Tab. 9: Einzeldiagnosen und B_1-Exkretion bei Patienten mit Druckläsionen peripherer Nerven

Von gleich hoher Signifikanz ($p< 0{,}001$) erwies sich die Verminderung der B_1-Ausscheidung bei der Myelopathie-Gruppe (Einzelwerte s. Abb. 3). Soweit die Diagnostik bzw. Ursachensuche über so vieldeutige Begriffe wie "Myelopathie unbekannter Ätiologie" oder "Tetraspastik unklarer Genese" hinauskam, wurden vor allem Resorptionsstörungen, paraneoplastische Phänomene, Diabetes und bei einem Patienten toxische Einflüsse durch Alkohol und Tuberkulostatika zur Erklärung herangezogen. Auch bei dieser Gruppe ergab sich keine Korrelation von B_1- und B_{12}-Ausscheidung.

Bei den Patienten mit diabetischer Stoffwechsellage, die insgesamt von der Normalgruppe mit einer Signifikanz von $p< 0{,}01$ abweichen, unterscheiden sich bei getrennter Betrachtung diejenigen mit Polyneuropathie von denjenigen ohne bemerkenswerterweise dahingehend, daß nur die ohne PNP signifikant erniedrigte B_1-Ausscheidung aufweisen ($p< 0{,}005$), während die Überprüfung des gegenüber der Kontrollgruppe etwas geringeren Mittelwertes der PNP Patienten keine Signifikanz ergab ($p< 0{,}2$).

Unterteilt man beide Gruppen nach latentem oder manifestem Diabetes, was natürlich zu einer weiteren Verkleinerung der Fallzahl und damit der Freiheitsgrade führt, so bleibt nur noch die Gruppe "manif. Diabetes ohne PNP" im Signifikanzbereich ($p < 0{,}001$; s. Tab. 3).

Aufgrund elektrophysiologischer Befunde (EMG und ENG), Reflexstatus, sensiblen und motorischen Ausfällen bis hin zur Gehunfähigkeit wurde eine Einteilung in leichte, mittelgradige und schwere Polyneuropathien vorgenommen. Es zeichnet sich eine Tendenz zu geringerer B_1-Ausscheidung bei stärkerer Ausprägung der PNP ab (Abb. 10).
Die Differenz der Patienten mit leichter PNP zu mittlerer und zu schwerer PNP ist statistisch signifikant ($p < 0{,}02$). Noch etwas deutlichere Unterschiede finden sich, wenn man nur die Polyneuropathien bei manifestem Diabetes berücksichtigt (Abb. 11).

Ein statistischer Vergleich der Patienten mit latentem Diabetes nach der Schwere ihrer PNP war wegen zu geringer Fallzahl nicht möglich. Die Verteilung der Werte ist aus Abb. 10 ersichtlich. Schwerere Polyneuropathien traten bei nur latentem Diabetes kaum auf.

Patienten mit PNP bei Malabsorption schieden signifikant weniger B_1 aus als Kranke mit diabetischer Stoffwechsellage ($p < 0{,}05$). Der Unterschied ist besonders deutlich bei Vergleich mit nur jenen, die auch an einer PNP litten ($p < 0{,}02$; Tab. 4).

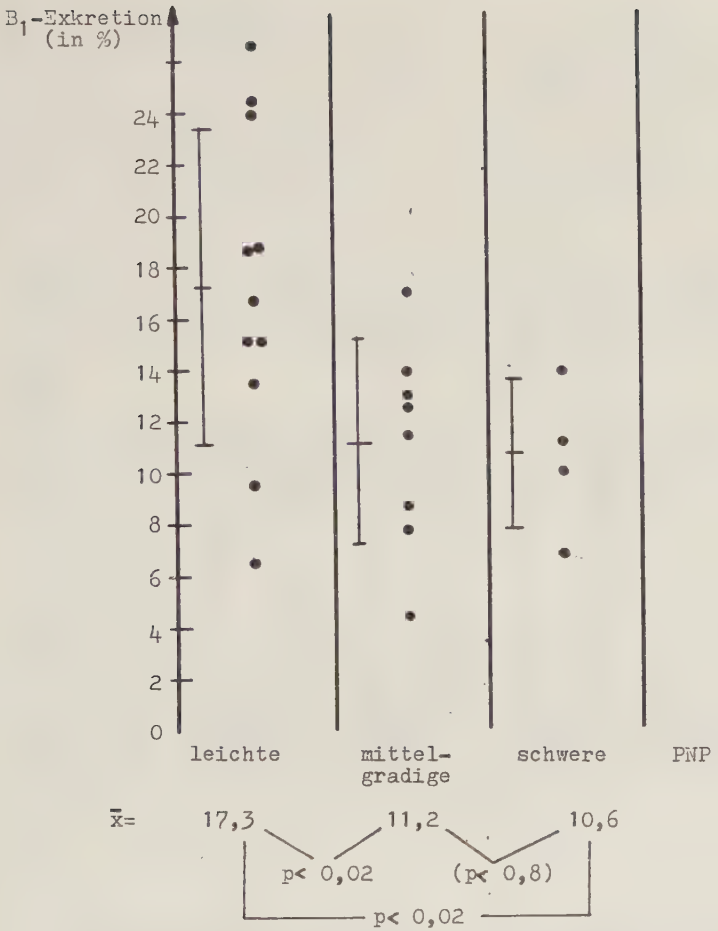


Abb.10: Zuordnung der B_1-Exkretion zum Schweregrad der Polyneuropathie bei latentem oder manifestem Diabetes ($\bar{x} \pm s_x$ eingezeichnet).

Abb.11: Zuordnung der B_1-Exkretion zum Schweregrad der Polyneuropathie bei manifestem Diabetes ($\bar{x} \pm s_x$ eingezeichnet).

Patienten mit Alkohol-Abusus wurden in vier Untergruppen eingeteilt (Tab. 3). Sowohl die Patienten, die zwar übermäßig Alkohol konsumierten, aber weder polyneuropathische noch encephalopathische Symptome aufwiesen ($p< 0,005$), als auch die Gruppen "Encephalopathie ohne PNP", "PNP ohne Encephalopathie" und "PNP + Encephalopathie" ($p< 0,001$) zeigten eine hoch signifikant erniedrigte B_1-Exkretion.
Vergleiche der Untergruppen miteinander ergaben, daß alkoholische PNP-Patienten mit zusätzlichen encephalopathischen Symptomen die niedrigsten Mengen ausschieden, signifikant weniger ($p< 0,01$) als Alkoholiker mit ausschließlich polyneuropathischen Erscheinungen.
Faßt man die beiden Alkoholgruppen ohne PNP zusammen (Tab. 3), so unterscheiden sich diese genauso wie die Gruppe "Alkohol ohne PNP mit Enc." allein ebenfalls in signifikantem Ausmaß ($p< 0,025$ bzw. $p< 0,05$) von der Gruppe "alk. PNP ohne Enc." (s. Tab. 4 und Abb 12).

Alle "Alkoholiker" zusammen betrachtet scheiden signifikant weniger B_1 aus als die Normalgruppe ($p< 0,001$).
Eine Abstufung nach Schweregrad der alkoholischen Polyneuropathie ergibt signifikante Unterschiede zwischen allen drei Stufen (Abb. 13), auch wenn dabei Patienten mit zusätzlichen encephalopathischen Erscheinungen mit berücksichtigt werden (Abb. 14).

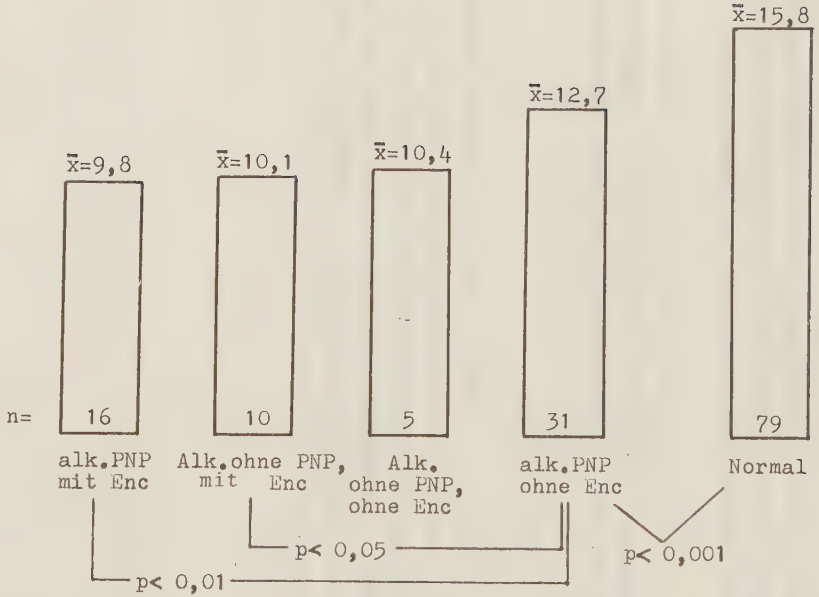


Abb.12: Mittelwerte der B_1-Exkretion bei verschiedenen Gruppen von Alkoholpatienten. Signifikante Unterschiede sind eingezeichnet.

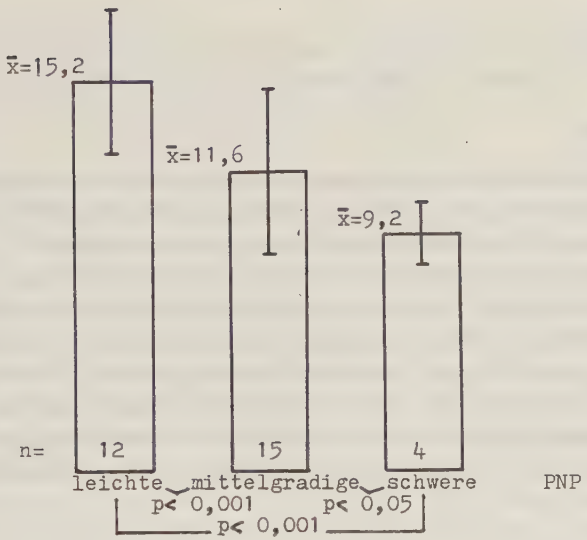


Abb.13: B_1-Exkretion bei verschiedenen Schweregraden alkohol. PNP ohne Encephalopathie ($\bar{x} \pm s_x$ eingezeichnet).

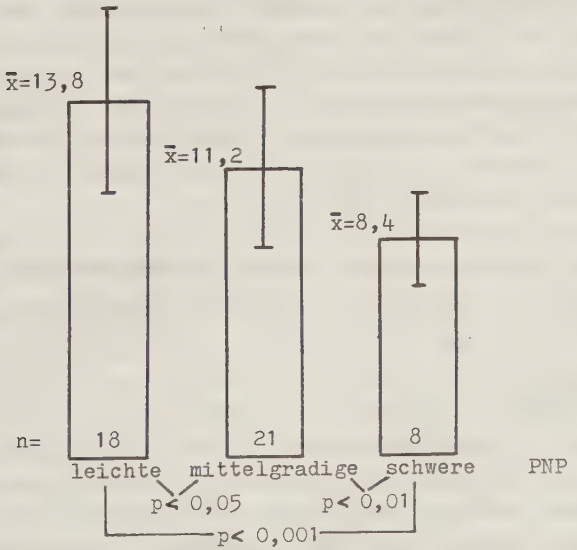


Abb.14: B_1-Exkretion bei verschiedenen Schweregraden alkohol. PNP (mit und ohne Encephalopathie; $\bar{x} \pm s_x$ eingezeichnet).

D.) D I S K U S S I O N

Methode

^{35}S-markiertes Thiamin verwendete bereits Gurtner 1961 (Zit. nach MURALT 1962), um an Ratten und Fröschen die Bedeutung des Vitamin B_1 bei der Nervenerregung zu erforschen.
GASSMANN, PROLL und LEXOW (1967) untersuchten mittels ^{35}S-Thiamin an Ratten die Resorption des Vitamins. Sie betonten die Unsicherheit der B_1-Rückstandsbestimmung im Stuhl, da B_1 im Darm abgebaut, möglicherweise auch synthetisiert wird. Im Urin fanden sie bereits vor der Gewebesättigung eine zur aufgenommenen Menge proportionale Ausscheidung. Die Gewebe nehmen bei steigender Zufuhr auch im Fall hoher Dosierung noch immer einen bestimmten Anteil B_1 auf.

1975 bewiesen HOYUMPA, MIDDLETON u. Mitarb., daß die Resorption niedriger Dosen ^{35}S-Thiamins bei Ratten durch aktive Transportmechanismen erfolgt.
Seit THOMSON (1966) am Menschen zeigen konnte, daß mit ^{35}S markiertes Thiamin nach Absorption aus dem Darm ohne Abbau als vollständiges radioaktives Vitamin im Harn ausgeschieden wird, gilt seine Methode als ein valides und gut reproduzierbares Verfahren zur Bestimmung der B_1-Absorption. TOMASULO u. Mitarb. (1968) untermauerten dies durch zusätzliche Bestimmungen im Stuhl bei Verwendung von ^{14}C-Thiamin.
THOMSON konnte 1966 auch zeigen, daß eine i.v.-Injektion von 200 mg Thiamin ausreicht, um die Gewebsspeicher von Normalpersonen und Patienten mit B_1-Mangel abzusättigen.

Urinsammlung

Der erstaunlich hohe Anteil (13%), der wegen des dringenden Verdachts auf schlechte Sammlung des 24-Stunden-Urins ausgeschlossen werden mußte, zeigt, wie wichtig es ist, auf vollständige Sammlung sorgfältig zu achten. TOMASULO u. Mitarb. (1968) beließen bei jedem Patienten (insgesamt allerdings nur

30!) während der ersten 16 Stunden einen Betreuer; Patient und Personal wurden am nächsten Tag ausdrücklich befragt, ob die Sammlung auch wirklich vollständig erfolgt sei.

In der klinischen Praxis gelten nicht so scharfe Kriterien wie für eine wissenschaftliche Arbeit, so daß viele der hier ausgeklammerten Ergebnisse doch für gewisse Aussagen zu verwerten sind. So sprechen trotz zu geringer Urinsammlung im Normbereich liegende Exkretionswerte natürlich erst recht gegen eine B_1-Resorptionsstörung oder einen B_1-Mangel, gehen also durchaus für die klinische Diagnostik nicht verloren.
Bei der Interpretation niedriger Ausscheidungsraten ist jedoch Zurückhaltung geboten. Da das Urinvolumen starken Schwankungen unterworfen ist, erwies sich die zusätzliche Kreatininbestimmung als wertvolles Kriterium. Bei der Hälfte (n=11) der wenigen Patienten (n=23), bei denen sie nicht durchgeführt wurde, blieb prompt die Vollständigkeit der Sammlung äußerst fragwürdig, weil Urinvolumen und B_1-Ausscheidung erniedrigt oder im Grenzbereich waren. Manche Autoren arbeiten auch mit dem Verhältnis B_1-Ausscheidung pro mg Kreatinin (NEVILLE et al. 1968; WOOD et al. 1977; SAUBERLICH et al. 1979).

Eine Bestimmung der ^{35}S-Thiamin-Plasmaspiegel nach oraler Gabe, wie sie BERNDT u. Mitarb. (1977) vorschlugen, könnte ein Ausweg aus diesem Dilemma sein.

Vorherige medikamentöse B_1-Einnahme

Noch schwieriger dürfte es sein, die hohe Zahl an Verfälschungen durch vorherige medikamentöse B_1-Gaben zu verringern (17%!). STROHMEYER (1973) meint zwar, Thiamin werde kaum im Organismus gespeichert, es wäre jedoch noch genauer zu prüfen, nach welcher Zeit eine medikamentöse Zufuhr wirklich für diesen Test zu vernachlässigen ist. Viele Ärzte neigen dazu, ihre Patienten über längere Zeiträume relativ ungezielt mit sehr hohen Vitamindosen zu behandeln, halten dies bei Krankenhauseinweisung aber nicht für ausdrücklich erwähnenswert oder berichten lediglich pauschal von "symptomatischer Behandlung".

In vielen Kombinationspräparaten befindet sich auch Vitamin B_1. Dies gilt z.B. für mehrere Leber-, Magen-Darm- und Verdauungspräparate sowie Schmerzmittel, die bei dem hier ausgewerteten Krankengut (Polyneuropathien, Alkoholabusus, Resorptionsstörungen) besonders häufig verordnet werden. Der aufnehmende Krankenhausarzt maß der Medikamentenanamnese oft zumindest bezüglich der Vitamine keinen größeren Wert bei, obwohl der B_1-Test in der Regel bereits am ersten Aufenthaltsmorgen durchgeführt wurde. Es wäre wohl sinnvoll, bei auch nur fraglicher Thiamin-Medikation lieber mit dem Test einige Tage zu warten. Leider kam es sogar vor, daß Patienten vor dem Test zunächst auf Station eine Zeitlang massiv mit Vitaminen behandelt wurden.
Auch WOOD u. Mitarb. (1977) mußten 50 von 265 Alkoholpatienten wegen vorausgegangener Vitamingabe von ihrer Studie ausschliessen. Einen noch höheren Anteil fanden NEVILLE u. Mitarb. (1968): Von 34 Patienten nahmen elf im Monat vorher mindestens eine Tablette täglich mit B-Vitaminen, fünf nahmen Vitamine unterschiedlicher Mengen; nur 16 verneinten jegliche Vitamineinnahme im vorausgehenden Monat, davon gaben die meisten an, im vorausgegangenen Jahr regelmäßig Vitamine eingenommen zu haben. Eine Wiederholung der B_1-Ausscheidungsteste nach 5 - 7 Tagen Krankenhauskost mit zusätzlicher Vitamingabe zeigte bei den Alkoholikern dieser Untersuchung eine rasche Veränderung der B_1-Ausscheidung im Urin. MÜLLER, KOBOLD u. Mitarb. (1975) fanden von 20 Wernicke-Korsakow-Patienten bei 10 überraschenderweise normale Transketolase-Werte. Bei näherer Untersuchung deren Vorgeschichte stellte sich heraus, daß sie vermutlich vor der Aufnahme B_1-Injektionen erhalten hatten. Auch KERSHAW (1967) kann nur eine kleine Gruppe von Patienten mit Verwirrungszuständen verwerten, weil er alle ausschließt, die innerhalb eines Monats vorher Vitamine erhielten. GROEN und HOFF (1977) interpretieren ihre Ergebnisse dahingehend, daß einige Wernicke-Patienten schon vor Aufnahme B-Vitamine erhalten hatten.

Clomethiazol-Behandlung

Die Durchführung des B_1-Tests ist auch unter gleichzeitiger Behandlung mit Clomethiazol (Distraneurin^R) möglich, da Clomethia-

zol die Testergebnisse offensichtlich nicht verfälscht und die davon im wesentlichen betroffene Krankheitsgruppe der Alkoholiker - v.a. solcher mit encephalopathischen Symptomen - meist massive Exkretionsminderungen aufweisen.

Altersabhängigkeit

Der errechnete Zusammenhang höherer Altersstufen mit niedrigeren B_1-Ausscheidungsraten ist aus den bereits aufgeführten Gründen äußerst zurückhaltend zu interpretieren. Es läßt sich daraus zumindest nicht ableiten, älteren Leuten einen Vitaminmangel zu unterstellen und sie entsprechend zu behandeln. Nach der Literatur gelten eher Zeiten des Wachstums und der schweren körperlichen Arbeit als Phasen höheren Thiamin-Bedarfs. Als Interpretationsmöglichkeit bietet sich an, daß im Alter die Kohlenhydrate, an deren Stoffwechsel B_1 vorrangig beteiligt ist, häufiger einen größeren relativen Anteil an der Nahrung einnehmen. Prophylaktische Vitamingaben erscheinen möglicherweise bei älteren Alleinstehenden angebracht, denen Antrieb oder Möglichkeiten zu ausreichend vielseitiger Kost fehlen. Es gibt Hinweise auf eine schlechtere Thiamin-Verwertung bei älteren (SAUBERLICH et al. 1979). Laut READING u. Mitarb. (1979) besteht mit zunehmenden Alter eine Tendenz zu mehr B_1-Mangel. ANTONIN (1971) fand mit der Transketolasemethode bei Patienten über 65 Jahren einen signifikanten B_1-Mangel. Als mögliche Ursache diskutiert sie neben den bereits genannten eine eventuelle eingeschränkte Resorption als Folge von Atrophie und latenten Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts, von Leber, Pankreas und Gallensystem sowie eine enzymatische Insuffizienz.

Laut DAWEKE (1970) ist nachgewiesen, daß polyneuropathische Symptome wie Sensibilitätsstörungen, Schmerzen in den Beinen, Mißempfindungen, Abnahme des Vibrationempfinden und der Verlust der Achillessehenreflexe im Alter häufiger auftreten. RAD und GELHARD (1975) konnten im Xylose-Resorptionstest das von Fowler und Cooke 196C beschriebene physiologische Vorkommen niedriger Ausscheidungswerte bei älteren Patienten jedoch nicht bestätigen. THOMSONs (1966) Untersuchungen mit ^{35}S-Thiaminhydrochlorid

ergaben bei den Normalpatienten keinen signifikanten Altersunterschied.

Optikusläsionen

Die auffallend niedrigen B_1-Ausscheidungsraten bei den drei Patienten mit Optikusläsionen verdienen Aufmerksamkeit und werfen die Frage auf, ob ein Thiaminmangel ursächlich am Entstehen dieser Störungen beteiligt sein könnte. In den Lehrbüchern der Neurologie und der Augenheilkunde wird die (Tabak-)Alkohol-Amblyopie zwar vor allem mit einem B_{12}-Mangel in Verbindung gebracht, therapeutisch jedoch häufig eine Gabe aller B-Vitamine vorgeschlagen. KANIG (1969) empfiehlt bei Optikusneuritis eine Kombination von B_1 und B_6.

Einige Beobachtungen sprechen für eine besondere Rolle des Thiamins. Rodger (Zit. nach HYOT und BILLSON 1977) wies 1953 bei Thiamin-Mangel-Ratten eine Degeneration des N.opticus nach. Außerdem berichteten VICTOR und ADAMS bereits 1961 von durch B_1-Mangel verursachter Amblyopie bei chronischem Alkoholismus. DREYFUS (1965) postulierte B_1-Mangel als Ursache der Alkoholamblyopie, er fand auch 1972 (Zit. nach MILLER und COLLIER 1979) bei einem Patienten mit einer Mangelamblyopie eine erniedrigte Transketolaseaktivität. HYOT und BILLSON (1977) beobachteten zwei Patienten, die Hinweise dafür geben, daß ein Mangel an Thiamin zu einer Schädigung des N.opticus führen könnte. Nach langer Kohlenhydrat-freier Diät zur Gewichtsreduzierung kam es bei ihnen zu einem beidseitigem Verlust des Sehvermögens. Bei dieser Diät fehlte auch B_1 und dementsprechend war bei diesen Patienten die Transketolaseaktivität erniedrigt; andere Ursachen konnten ausgeschlossen werden oder waren sehr unwahrscheinlich. Nach normaler Kost und zusätzlicher Therapie mit B_1 trat eine klinische und laborchemische Befundbesserung ein.

Amyotrophe Lateralsklerose

GASSMANN und SANDNER fanden 1967 bei Ratten nach Unterbindung

des Gallen- und Pankreasgangs eine Beeinträchtigung der Thiaminresorption sowie der Thiaminphosphorylierung im Darmlumen. Als Ursache bezeichneten sie die Ausschaltung einer im Pankreassaft befindlichen Thiaminpyrophosphokinase. Da die Patienten mit ALS im hier beschriebenen B_1-Test die durchschnittlich höchste B_1-Ausscheidung aller Gruppen aufweisen, spricht dies eher gegen die immer wieder diskutierte Mitbeteiligung des Pankreas bei dieser Krankheit.

Multiple Sklerose

Nachdem BERNDT und WEIDEMANN (1975) bei MS gehäuft (27%) B_{12}-Resorptionsstörungen fand, berichteten er und PFLUGHAUPT (1975) über eine gerade signifikante Erniedrigung auch der B_1-Ausscheidung. Dies ließ sich jetzt bei größerer Fallzahl sowohl der MS-Patienten als auch der Kontrollgruppe nicht bestätigen. Die Mittelwerte weichen nicht signifikant voneinander ab ($p< 0,5$). Es hatten jedoch immerhin 18% der Patienten leicht und sogar 10% stark erniedrigte Exkretionsraten (Abb. 5).

Polyradikulitis

Da gerade Patienten mit Polyradikulitis relativ häufig vor dem Test mit Polyvitaminpräparaten behandelt wurden, ergab sich leider nur eine kleine Zahl sicher verwertbarer Ergebnisse (n=6). Die kleine Fallzahl und die verhältnismäßig geringe Abweichung sollte vor einer Überbewertung der verminderten B_1-Ausscheidung bewahren ($p< 0,05$).

Polyneuropathie multifaktorieller und Polyneuropathien unklarer Genese

Bei der Gruppe "Polyneuropathien multifaktorieller Genese" lag die Ausscheidung derjenigen Patienten, bei denen eine Kombination von erhöhtem Alkoholkonsum mit (latentem oder manifestem) Diabetes als Ursache angesehen wurde ($\bar{x}$=13,9) zwischen der von Polyneuropathien vermutlich ausschließlich alkoholischen ($\bar{x}$=12,7)

und der von Polyneuropathien vermutlich ausschließlich diabetischen ($\bar{x}$=14,0) Ursprungs. Signifikante Unterschiede ergaben sich jedoch nicht.
Dabei ist natürlich immer einschränkend zu bedenken, daß alle Aussagen über die Ursache einer Polyneuropathie (PNP) nur mit einer mehr oder weniger hohen Wahrscheinlichkeit aus den sonstigen festgestellten krankhaften Befunden gefolgert werden kann. So betont JANZEN (1964) ausdrücklich, daß es sich bei vielen Encephalo-Myelo-Polyneuropathien um ein komplexes, multifaktorielles Bedingtheitsgefüge ohne einfache lineare Kausalität handelt. Eine der wesentlichen statistischen Fehlerquellen sieht BECKER (1970) darin, daß vorschnell der Nachweis einer Blutzuckererhöhung bei PNP-Kranken als Beweis einer diabetischen PNP betrachtet wird, obwohl der Anteil der nicht-diabetischen Polyneuropathien bei Zuckerkranken im Krankengut einer neurologischen Klinik ebenso groß sein kann. Deshalb mahnt auch DAWEKE (1970) eindringlich, daß eine Kohlenhydratstoffwechselstörung nicht von der Suche nach anderen Ursachen oder zusätzlichen, möglicherweise auslösenden oder begünstigenden Faktoren entbindet. So zitiert er eine Untersuchung von Hopf und Weber, die bei 57 Patienten mit subklinischem Diabetes und Neuropathie nach anderen für die Neuropathie möglicherweise ätiologisch wesentlichen Erkrankungen fahndeten. Bei Anlegung strengster Maßstäbe blieben nur 2 von 57, die neben dem subklinischen Diabetes keine weitere Erkrankung zeigten.

Funikuläre Myelose

Bemerkenswert sind die niedrigen B_1-Ausscheidungsraten bei Funikulärer Myelose. Bei Patienten dieser Diagnose sollte man daher nicht nur Vitamin B_{12} berücksichtigen, sondern auch darüber hinausgehende (Vitamin-)Stoffwechselstörungen erwägen. So weist auch BERNHARDT (1974) darauf hin, daß Funikuläre Myelosen polygenetische, identische Reaktionen des Nervensystems als gemeinsame Endstrecke verschiedenartiger Störungen des Stoffwechsels sind. Bei 9 von 50 Patienten mit Funikulärer Myelose fand er eine Galaktose-Absorption unter 25% der oral verabreichten Menge bei noch normaler B_{12}-Absorption.

In der Literatur gibt es Hinweise, daß sich möglicherweise einzelne Vitamine gegenseitig beeinflussen. HOWARD u. Mitarb. (1974) wiesen bei Folsäuremangelratten eine gestörte B_1-Resorption nach. Als Erklärung diskutierten sie Beeinträchtigung der aktiven Transportmechanismen für Thiamin und eine Schädigung der Darmmukosa. Bei Menschen mit Alkoholabusus oder allgemeiner Mangelernährung fänden sich ebenfalls entsprechende Hinweise. Auch bei den von NEUMANN u. Mitarb. (1979) untersuchten Kindern in Ghana besteht ein signifikanter Zusammenhang von Folsäure- und Thiaminmangel.
Bei den in dieser Arbeit erfaßten Patienten spricht gegen eine unmittelbare Verknüpfung der gestörten B_{12}-Resorption (die sich- wie bei Funikulärer Myelose zu erwarten - nach dem Zusatz von Intrinsic factor normalisieren ließ) mit dem pathologischen B_1-Haushalt, daß sich zwischen B_1-Ausscheidung und B_{12}-Wert ohne Intrinsic factor keinerlei Zusammenhang, zwischen B_1-Ausscheidung und B_{12}-Wert nach Gabe von Intrinsic factor eher ein negativer Zusammenhang ergab.
Die von KJOSEN und SELM (1977) beobachtete hoch signifikant erhöhte Aktivität der Erythrozytentransketolase bei Patienten mit Perniziöser Anämie scheint den hier referierten Ergebnissen zu widersprechen. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, ist die Transketolase-Aktivität jedoch ein recht unspezifischer Parameter. Die Autoren schließen selbst aus dem nicht erhöhten TPP--Effekt, daß bei ihren Patienten eher Unterschiede in der Apoenzymmenge als im Thiaminstatus vorlagen.

Polyneuropathie bei Malabsorption

Von den Patienten, deren PNP auf Resorptionsstörungen zurückgeführt wurde, hatten alle eine erniedrigte oder an der Grenze liegende Xylose-Resorption, die Hälfte eine verminderte B_{12}- und 81% eine pathologische B_1-Ausscheidung. Da die B_1-Werte weder mit der B_{12}-Ausscheidung (wie auch bei allen anderen daraufhin untersuchten Krankheitsgruppen) noch mit dem Xylose--Test korrelierten, läßt sich für den B_1-Test durchaus ein eigener Stellenwert annehmen; Schlußfolgerungen aus dem Xylosetest auf den B_1-Haushalt sind nicht möglich.

Damit in Übereinstimmung stellte THOMSON (1966) bei Patienten mit primärer Malabsorption eine beträchtlich verminderte Absorption von ^{35}S-Thiaminhydrochlorid fest. Als eine mögliche Ursache von ernährungsbedingten Polyneuropathien beobachteten ERBSLÖH und CREMER (1972) Maldigestion oder Malabsorption in Verbindung mit gastrointestinalen Erkrankungen. Mit der Transketolase-Methode diagnostizierte ANTONIN (1971) einen signifikanten Thiaminmangel bei Magen-Darm-Erkrankungen. Bei chronischen Erkrankungen war der B_1-Mangel zwar deutlich schwerer, überraschend war jedoch, daß schon kürzere akute Störungen mit latenten B_1-Mangel einhergingen. Die Autorin interpretiert dies mit der auch sonst in der Literatur beschriebenen geringen Thiamin--Speicherung. Bei chronischen Erkrankungen sieht sie die Ursache vor allem in einer reduzierten Resorption. Fälle von B_1-Mangel bei chronischer Herzinsuffizienz führt sie in Berufung auf Benda auf Stauungsgastritis, chronische Leberschädigung (Cirrhose cardiaque) sowie eine vermehrte Thiaminausscheidung durch Saluretikatherapie zurück. Als weitere Ursache einer B_1-Resorptionsstörung diskutiert Antonin Hyper- und Subazidität des Magensaftes. Thiamin wird im alkalischen Milieu - bei Hyperazidität durch Behandlung mit Antazida möglich! - leicht zerstört (H. BERNDT 1965).

Auch JANZEN (1964) weist auf die Bedeutung einer gestörten Resorption wichtiger Stoffwechselanteile für Reaktionsformen des Nervensystems wie die häufigen und wichtigen "kryptogenetischen" Encephalomyelopolyneuropathien hin. PNP und Myelopathie als Komplikation einer schweren Malabsorption aus verschiedenen Ursachen seien wohl bekannt, eine Resorptionsstörung werde aber leicht übersehen, wenn nicht diese Grundstörung sondern das neurologische Syndrom im Krankheitsvordergrund steht. Seiner Erfahrung nach beruhen "kryptogenetische" Encephalo-Myelo-Polyneuropathien wahrscheinlich auf Stoffwechselstörungen. Selbst wenn diese meist nicht im einzelnen aufgeklärt werden könnten, sei doch eine konsequente Suche nach Magen-Darm-Störungen angebracht, da sich dann nicht selten zumindest Hinweise für die Therapie ergäben. So entdeckte er in mehreren Fällen ungeklärter Encephalo-Myelo-Polyneuropathie nach langwieriger Diagnostik schließlich eine - oft durch merkwürdige Ernährungsgewohnheiten

bedingte - Dünndarmallergie, bei der es durch das nutritive Allergen über eine Resorptionsstörung zur neurologischen Symptomatik kam. Die Allergie ließ sich zwar nicht einmal in allen Fällen nachweisen, aber durch Allergen-Vermeidung kam es zum Therapieerfolg. Eine Indikation zur Substitutionsbehandlung mit den neurotropen B-Vitaminen (B_1, B_2, B_6 und B_{12}) sieht KUNZE (1979) ebenfalls bei den gastrointestinal bedingten Malabsorptions- oder Maldigestions-Neuropathien, weil selbst bei nicht nachgewiesenem Vitaminmangel mit einer hochdosierten Vitamin B-Behandlung gerade bei chronischen, vorwiegend sensiblen Neuropathien, die häufig mit quälenden Schmerzen einhergehen, deutliche Besserungen beobachtet würden. Die Gefahr eines Thiaminmangels infolge verminderter Resorption bei Erkrankungen des Dünndarms erwähnt auch GEROK (1977). Vor allem bei Alkoholikern kann es laut KANIG (1969) zu einem Circulus vitiosus mit schweren Vitamin B-Mangelsymptomen kommen: Eine achylische Gastritis vermindert einerseits die Resorption der ohnehin spärlich zugeführten B-Vitamine, andererseits ist eine Achylie ein Frühsymptom eines B-Vitaminmangels. Daß ein B_1-Mangel über das autonome Nervensystem eine gestörte Sekretion und Motilität im Magen-Darm-Bereich bewirken kann, erscheint verständlich, wenn man das in der Einleitung beschriebene Mitwirken des Thiamins bei der Nervenerregung und Acetylcholinfreisetzung bedenkt.

Auf den Zusammenhang von Wernicke-Encephalopathie und Malabsorption wird bei Erörterung dieser Krankheit eingegangen. Stellvertretend sei die Beobachtung von CAMPBELL und RITCHIE RUSSELL (1941) genannt: Bei einer Patientin mit Erbrechen, Magen-Darm--Störungen, PNP und Zeichen der Wernicke-Encephalopathie, die keine Alkoholikerin war, besserten sich die Symptome auf eine Therapie mit B_1 in spektakulärer Weise. Auch bei der sogenannten diabetischen PNP könnten durch die Grunderkrankung bedingte Verdauungs- und Resorptionsstörungen bei diabetischer Fettleber oder chronischer Gastroduodenitis von pathogenetischer Bedeutung sein (SCHRADER 1980).

(Cervikale)Myelopathie; Periphere "Druckläsionen"

Nicht nur in der Myelopathie-Sammelgruppe (bei Diabetes, Neoplasien, Resorptionsstörungen,toxischer und vor allem ungeklärter Ätiologie), sondern auch bei der gesondert betrachteten sogenannten "Cervikalen Myelopathie" und bei peripheren "Druckläsionen" fanden sich auffallend erniedrigte B_1-Ausscheidungsraten. Dies legt den Verdacht nahe, daß diese beiden Krankheitsgruppen eben nicht ausschließlich durch mechanische Phänomene zu erklären sind. Möglicherweise bedingt erst die Thiaminmangelsituation eine besondere Anfälligkeit von Myelon und peripheren Nerven für eine Druckschädigung.
Diese Auffassung wird in der Literatur vor allem von der Hamburger Neurologenschule um Janzen vertreten. Bei Erörterung der Krankheitsgruppen "Polyneuropathie bei Malabsorption" bzw. "Funikuläre Myelose" wurden bereits JANZEN (1964) bzw. BERNHARDT (1974) zitiert, die Encephalomyelopolyneuropathie, Myelose bzw. Myelopathie und PNP nicht als feste Entitäten mit einfacher Kausalität verstehen, sondern als polygenetische ("Bedingtheitsgefüge") Reaktionen des Nervensystems, als gemeinsame Endstrecke verschiedenartiger Störungen unter besonderer Betonung der oft unterschätzten Rolle des Stoffwechsels.
Was speziell die "Cervikale Myelopathie" betrifft, so griffen RICHERT und BERNHARDT (1977) die bereits von Janzen 1955 geäusserte Kritik an einer Überbewertung des mechanischen lokalen Faktors auf. Sie untersuchten von 1965 bis 1974 146 Patienten mit "Ungeklärter Tetraspastik". 123 wurden myelographiert: Bei 59 wurden Raumbeschränkungen (Protrusionen, enger Spinalkanal) festgestellt, bei 64 nicht. Diese beiden Gruppen unterschieden sich klinisch nicht. Bei 16 Patienten war die Ernährung einseitig, Hinweise auf eine gestörte Dignestion oder Absorption fanden sich in etwa 25%, Erkrankungen des Magen-Darm-Kanals traten nicht gehäuft auf. Zusammenfassend ergaben sich aus Anamnese oder zusätzlichen Untersuchungen in 50% Hinweise, denen eine Bedeutung für die Pathogenese der Myelopathie zukommen könnte. In beiden Gruppen (mit bzw. ohne Raumbeschränkung) wurden in vielen Fällen metabolische Störungen zusammen mit vaskulären Faktoren aufgedeckt, wobei nicht selten eine chronische Intoxikation mit Hypnotika, Analgetika, Laxantien und Nikotin hinzukam. 20 der

59 Patienten mit Raumforderung im cervikalen Spinalkanal wurden operiert. Katamnestisch (bis zu 3 Jahre später) stellte sich bei 3 Patienten eine Besserung, bei 15 keine wesentliche Änderung und bei zwei langfristig eine Befundverschlechterung ein. Bei einem dieser beiden Patienten bestand neben dem mechanischen Faktor auch eine Beeinträchtigung der Absorption. Die Gruppe ohne Protrusionen wies - allerdings nicht statistisch signifikant - häufiger metabolische Veränderungen auf, vor allem Zeichen der gestörten enteralen Resorption und Leberfunktion.
Bei 2 der von uns mit dem ^{35}S-Thiaminhydrochloridtest erfaßten Myelopathie-Patienten ergaben sich außer einem starken B_1-Mangel (Exkretion 10,6 bzw. 7,4%) anamnestisch oder laborchemisch keinerlei denkbare Ursachen. Bei einem dieser Patienten stellte sich auf Neurobion^R-Injektionen (B_1, B_6 und B_{12}) eine prompte Besserung ein.

Diabetes mellitus

Die Polyneuropathie (PNP) ist eine für den Diabetiker äußerst unangenehme, schmerzhafte, häufige und schlecht zu therapierende Folgeerkrankung, die in ihrer Bedeutung vor allem von Internisten oft unterschätzt wird (DAWEKE 1970). Sie tritt bei rund 50% der Altersdiabetiker auf, also häufiger als die beiden anderen Spätkomplikationen Retinopathie und Glomerulosklerose (SCHRADER 1980).

Die Pathogenese ist weitgehend ungeklärt. Aufgrund der allgemeinen stoffwechselbedingten Belastungssituation ist das periphere Nervensystem gegenüber allen zusätzlichen Schädigungen weitaus empfindlicher als beim Gesunden (SCHRADER 1980). So ist vor allem umstritten, inwiefern die diabetische Stoffwechselstörung als solche, daraus resultierende Begleiterkrankungen oder gar davon völlig unabhängige, wegen des im Vordergrund stehenden Diabetes oft übersehene (s. Kapitel "PNP multifaktorieller Genese") Zweiterkrankungen bzw. Wechselwirkungen dieser Faktoren für die Ausbildung einer PNP maßgeblich sind (BECKER 1970, DAWEKE 1970).
Die Unklarheit wird dadurch noch verstärkt, daß einerseits

Krankheitsdauer, Ausmaß der metabolischen Störungen, Stoffwechselschwankungen und therapeutische Einstellung des Glucose--Spiegels eine wichtige Rolle als Vorbedingung spielen (DAWEKE 1970, SCHRADER 1980), andererseits sich jedoch keine eindeutige Beziehung nachweisen läßt und sogar Fälle von PNP bei asymptomatischen bzw. subklinischen Diabetes gesichert sind (BECKER 1970, SCHRADER 1980), ja eine PNP als erstes Symptom der Stoffwechselstörung beobachtet wurde (DAWEKE 1970, KUNZE 1979). DAWEKE (1970) betont die Häufigkeitszunahme bei längerem Bestehen der Kohlenhydratstoffwechselstörung und verweist darauf, daß dies durchaus auch bei asymptomatischem Diabetes der Fall sein kann. Dafür spricht, daß Neuropathie als Erstsymptom nie bei jugendlichen, sondern nur bei Altersdiabetikern beschrieben wird, die ja schon eine langjährige asymptomatische Phase der Stoffwechselstörung durchgemacht haben können.

Nicht weniger umstritten ist die Frage, welcher Stellenwert einem möglichen Vitaminmangel zukommt. Laut BECKER (1970) wird dieser meist überschätzt, ein vasaler Faktor sei wichtiger. DAWEKE (1970) dagegen nennt Verdauungs- und Resorptionsstörungen als möglicherweise pathogenetisch bedeutsame Begleiterkrankungen. SILIPRANDI und NAVAZIO (1952) fanden bei Diabetikern einen verminderten Cocarboxylase-Gehalt in Blut und Leber. KJOSEN und SEIM (1977) interpretierten die von ihnen nachgewiesenen niedrigen Transketolase-Aktivitäten bei Patienten mit Diabetes als Folge einer durch die Grundkrankheit verminderten Apoenzymmenge und nicht eines Thiaminmangels, da sich die TPP-Effekte nicht signifikant unterschieden. GEROK (1977) behauptet bei Azidose und besonders im diabetischen Koma einen gesteigerten B_1-Bedarf, auch BERNDT u. Mitarb. (1977) sehen ihre Ergebnisse als Hinweis für ein B_1-Defizit des Diabetikers bei dessen besonders hohem Thiaminbedarf. WEIDEMANN (1973) konnte mit einer Tendenz zu erhöhten Pyruvat- und Lactat-Werten bei diabetischer PNP zwar die von ihm zitierten Ergebnisse Thompsons (1965) bestätigen, betrachtet aber dessen Theorie noch nicht als erwiesen, nach der ein intrazellulärer Defekt im Pyruvatstoffwechsel vorläge und bei der diabetischen PNP die Ursache der Nervenläsionen eine Folge des gestörten Thiaminstoffwechsels sei. DREYFUS und VICTOR (1961) berichteten ebenfalls über einen Thiaminmangel bei diabetischer PNP ohne sich

auf eine kausale Verknüpfung festzulegen. HAUGEN (1964) konnte einen signifikant erniedrigten B_1-Gehalt des Blutes nur bei juvenilen Diabetikern, insbesondere schlecht eingestellten, finden. Er kam zum Ergebnis, daß die Insulinaktivität im Blut zu einer Erhöhung des Thiaminspiegels führt. Mit der Transketolasemethode konnte ANTONIN (1971) einen signifikanten Unterschied nur zwischen Altersdiabetikern und Normalpersonen jünger als 60 nachweisen, jedoch nicht zwischen Altersdiabetikern und gesunden älteren Personen, auch nicht zwischen Alters- und juvenilen Diabetikern. Ein Vergleich zwischen jugendlichen Diabetikern und Normalpersonen erbrachte keinen Unterschied im TPP-Effekt, aber eine signifikant verminderte Transketolase--Aktivität vor und nach TPP-Zusatz. Bei Diabetikern mit neurologischen Störungen fand sie einen signifikant pathologischen Transketolasetest.

Die Ungewißheit über die Pathogenese der neurologischen Symptome bei Diabetes mellitus-Patienten ist auch bei der Interpretation unserer Ergebnisse zu berücksichtigen. Die Tatsache, daß Patienten mit Diabetes ohne PNP und Diabetiker mit schwerer PNP eine signifikant erniedrigte B_1-Ausscheidung aufwiesen, spricht gegen eine monokausale Bedeutung des Thiaminmangels für die diabetische PNP. Unsere Ergebnisse zeigen eine eindeutige Korrelation zwischen Schwere der PNP und der B_1-Exkretionsrate (s. Abb. 10 und Abb. 11) bei (manifestem oder latentem) Diabetes mellitus.

Die bei Zusammenfassung aller Diabetiker (latent oder manifest, mit oder ohne PNP) festgestellte Verminderung der B_1-Exkretion steht in Einklang mit vielen der oben zitierten Autoren. Der Versuch, bei der Therapie (SCHRADER 1980) oder gar Prophylaxe neurologischer Diabetes-Komplikationen auch Thiamin einzusetzen, ist daher gerechtfertigt. KUNZE (1979) beschreibt symptomatische Besserungen bei diabetischen Neuropathien durch Vitamin B-Behandlung. Er zitiert des weiteren Lahoda, der bei 54% der Patienten mit diabetischer Neuropathie eine Störung des Methionin-Stoffwechsels nachwies, die sich nach hochdosierter Behandlung mit neurotropen Vitaminen besserte.

Alkoholabusus

Chronischer Alkoholismus ist in den "zivilisierten" Ländern mit ausreichender Nahrungsmittelversorgung die Hauptursache von Vitaminmangel (LEEVY und BAKER 1968). Ein Thiaminmangel bei Alkoholikern wurde u. a. in den USA (DELANEY et al. 1966; LEEVY et al. 1965), Großbritanien (MORGAN 1968), Schweiz (HELL, SIX und SALKELD 1976), Deutschland (BAMMER und FÜHR 1975) und Australien (WOOD et al. 1977) festgestellt. HELL, SIX und SALKELD (1976) fanden nur bei einem Drittel eine ausreichende Versorgung mit B_1, bei 46% dagegen ein hohes Thiaminmangelrisiko (Transketolasemethode). Dabei bestand ein signifikanter Zusammenhang mit Anämie, pathologischen Leberfunktionswerten und niedrigem diastolischen Blutdruck, bei schweren Alkoholikern sollten deshalb vor allem diese Befunde an einen Thiaminmangel denken lassen. Einen erniedrigten B_1-Blutspiegel ermittelten FENNELLY u. Mitarb. (1964) bei 44% ihrer chronischen Alkoholiker ohne und bei 86% derer mit Polyneuropathie. STERN (1977) warnt vor der Gefahr eines Absinkens der Thiaminvorräte des Gehirns bei Alkoholikern mit daraus resultierender Störung für die normale Hirntätigkeit notwendiger Enzymfunktionen.
Dieser B_1-Mangel bei vielen Alkoholikern wird auf verschiedene Ursachen zurückgeführt. Eine zwar nicht unmittelbar durch den Alkoholmißbrauch bedingte, aber sehr oft mit ihm einhergehende Ursache ist die unzureichende Vitaminaufnahme mit der Nahrung (BALAGHI und NEAL 1977; DESSEMOND-NEGRONI et al. 1977). Patienten, die sich vor allem von hochkalorigem Alkohol ernähren, haben weniger Appetit, essen weniger und einseitig (LEEVY und BAKER 1968). Sowohl FENNELLY u. Mitarb. (1964) als auch KERSHAW (1967) wiesen bei chronischen Alkoholikern mit unzureichender Ernährungsweise niedrige B_1-Blutspiegel nach. Wegen der durch Alkoholkonsum verursachten Stoffwechselanpassung wie z. B. Vermehrung mitochondraler und mikrosomaler Enzyme (LEEVY und BAKER 1968) wäre jedoch der Bedarf an B_1 sogar höher (ERBSLÖH und CREMER 1972; GEROK 1977). NEVILLE u. Mitarb. (1968) kritisieren allerdings, daß die beiden genannten Faktoren "mangelnde Zufuhr" und "erhöhter Bedarf" überschätzt werden, weil es sich bei den Untersuchten meist um schwere Alkoholiker - oft mit Folgekrankheiten -, die stationär behandelt werden mußten, handelte. Ihr

Krankengut, das am ehesten für den typischen amerikanischen, nämlich gut ernährten chronischen Alkoholiker der unteren Mittelklasse repräsentativ ist, ergab in der Ernährungsanamnese nur bei 29% einen geringeren B_1-Anteil als 0,29 mg Thiamin/1000 kcal (nach dem Interdepartmental Committee on Nutrition for National Defense=ICNND gilt bis 0,20 mg/1000 kcal als Thiaminmangel, bis 0,29 mg/1000 kcal als niedriger Vitamingehalt). Diese Alkoholiker unterschieden sich von der Normalgruppe somit nicht wesentlich.

Ein in letzter Zeit in den Vordergrund der Aufmerksamkeit gerückter Faktor ist die verminderte Vitaminabsorption bei Alkoholikern (DESSEMOND-NEGRONI et al. 1977; LEEVY und BAKER 1968). Laut KANIG (1969) droht ein Teufelskreis, der zu schweren Vitamin B-Mangelerscheinungen führen kann: Eine achylische Gastritis vermindert die Vitaminresorption, andererseits ist die Achylie ein Frühsymptom eines Vitamin B-Mangels. TOMASULO u. Mitarb. (1968) war aufgefallen, daß manche Alkoholiker B_1-Mangelsymptome trotz ausreichenden Thiamingehalts der Kost entwickelten. Daraufhin verabreichten sie einer Gruppe stationär behandlungsbedürftiger schwerer Alkoholiker ohne manifeste Resorptionsstörungen und einer Kontrollgruppe mit ^{14}C markiertes Thiamin. Die Ausscheidung in Stuhl bzw. Urin zeigte tatsächlich eine herabgesetzte B_1-Absorption. Sie interpretieren ihre Ergebnisse als in Einklang mit SMALL u. Mitarb. (1959), die die verminderte D-Xylose-Absorption bei einem Sechstel ihrer Alkoholiker als Hinweis auf eine Dünndarmfunktionsstörung bei Alkoholismus werten. Neben diesem Weg über eine alkoholische Dünndarmschädigung gibt es aber offenbar noch eine unmittelbare Einwirkung des Alkohols auf die B_1-Resorption. THOMSON u. Mitarb. konnten 1968 nachweisen, daß nicht nur Alkoholiker mit Fettleber weniger ^{35}S--Thiaminhydrochlorid absorbierten, sondern auch gesunde Kontrollpersonen, denen gleichzeitig mit der B_1-Testdosis große Mengen Alkohol verabreicht werden. Bei Organuntersuchungen an Ratten fanden HOYUMPA, BREEN u. Mitarb. (1975), daß durch Alkohol vor allem die aktive Resorption relativ kleiner B_1-Dosen (< 2 μM) gehemmt wird, nicht dagegen die passive Diffusion höherer Dosen. Dies bestätigen BALAGHI und NEAL (1977) bei alkoholisierten Ratten in vivo durch Messung der Urinausscheidung nach unterschiedlich hohen Vitamindosen. Die verminderte B_1-Resorption bei Ratten

mit Folsäuremangel führen HOWARD u. Mitarb. (1974) sowohl auf eine Schädigung der Dünndarmmukosa als auch eine Störung der aktiven B_1-Transportmechanismen zurück. Nach NEUMANN u. Mitarb. (1979) scheint auch beim chronischen Alkoholiker ein ähnlicher Summationseffekt von Bedeutung zu sein. KRASNER u. Mitarb. (1977) erzeugten durch Perfusion mit Äthanol eine deutliche Erniedrigung der ATP-Konzentration in Segmenten von Schweine-Jejunum. Diese Schwächung des für die Resorption wichtigen Energietransfersystems und eine Malabsorption durch den oft vorhandenen Folsäuremangel sei beim Alkoholiker für seine Resorptionsstörungen entscheidend.

Selbst bei normalem Vitamingehalt in Blut und Gewebe kann es aber zu Mangelerscheinungen kommen, wenn die Vitamin-Verwertung gestört ist (LEEVY und BAKER 1968). Auch auf dieser Ebene wirkt sich erhöhter Alkohol-Konsum aus (DESSEMOND-NEGRONI et al. 1977; ERBSLÖH und CREMER 1972). Neben einem gesteigerten Abbau zu inaktiven Metaboliten (BALAGHI und NEAL 1977) wird dabei vor allem eine herabgesetzte Umwandlung des freien Vitamins in seine metabolisch aktive Form Thiaminpyrophosphat und ein Apoenzym- bzw. Magnesiummangel diskutiert (LEEVY und BAKER 1968). Damit ist die Frage verknüpft, welche Bedeutung für den Vitaminmangel des Alkoholikers der Leberfunktion zukommt. Katheterbestimmungen des ^{35}S-Thiaminspiegels in Pfortader, Lebervene und im großen Kreislauf (THOMSON et al. 1970) zeigen, daß der größte Teil des absorbierten Thiamins vor Erreichen des großen Kreislaufs die Leber passieren muß. Eine geschädigte Leberzelle kann B_1 nicht mehr aufnehmen und verarbeiten oder speichern, die Vorräte werden dadurch begrenzt. Aus der verminderten Eiweißsynthese kann eine herabgesetzte Transketolase- oder Pyruvatdecarboxylaseaktivität wegen des fehlenden Apoenzyms resultieren (LEEVY und BAKER 1968). HELL, SIX und SALKELD (1976) benutzen diese bei schweren Leberschäden auch von FENNELLY u. Mitarb. (1967) beschriebene Möglichkeit zur Interpretation ihrer Ergebnisse: niedrige Transketolaseaktivität ohne erhöhten TPP-Effekt bei einigen chronischen Alkoholikern.
Die ungenügende Aktivierung zu TPP bei schweren Lebererkrankungen kommt laut LEEVY u. Mitarb. (1968) dadurch zustande, daß ATP nicht in ausreichendem Maß zur Verfügung steht oder nicht ver-

wertet werden kann. KERSHAW (1967) fand bei 4 von 9 Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose erniedrigte B_1-Blutspiegel. Dabei bleibt zu bedenken, daß ein B_1-Mangel bei leberkranken Alkoholikern nicht allein auf dieses Organ zurückzuführen sein muß. THOMSON u. Mitarb. (1968) wiesen bei Alkoholikern mit Fettleber eine lang anhaltende Störung der B_1-Absorption nach. Alkoholiker mit Fettleber oder Cirrhose und unzureichender Ernährung absorbierten im Vergleich mit der Kontrollgruppe sogar nur ein Drittel (THOMSON et al. 1970). Die Absorptionswerte normalisierten sich nicht nach einer 6 Tage langen B_1-Behandlung, sondern erst nach einer Besserung des Ernährungsstatus und der Leberwerte durch 6 bis 8 Wochen lange Eiweiß-Diät mit Vitaminzusätzen. Gegen eine Überbewertung der Leberfunktion sprechen die Beobachtungen von WOOD u. Mitarb. (1977). Unter 215 Alkoholikern fanden sie zwar bei 33% eine erniedrigte Transketolaseaktivität. Von den 47 Patienten, deren Aktivität sich nach Zusatz von TPP nicht normalisierte - was als Zeichen eines Apoenzymmangels interpretiert wird -, waren aber nur 10 Personen mit Leberschaden. Zudem besserten sich nach B_1-Behandlung die Werte auch bei den Leberkranken. Die Autoren folgern, daß ein schwerer B_1-Mangel selbst unmittelbar zu einem Apoenzymmangel führen kann. Die Steigerung der Transketolaseaktivität nach B_1-Behandlung trotz Leberschadens spricht auch gegen eine pathogenetisch bedeutsame Reduzierung der TPP-Synthese. Diese beiden Folgerungen decken sich voll mit den Ergebnissen von ROSSOUW u. Mitarb. (1978), die außerdem fanden, daß ein B_1-Mangel auch bei nicht alkoholischem Leberschaden vorliegen kann. Eine erniedrigte Transketolaseaktivität oder ein erhöhter TPP-Effekt ließ sich bei 58% aller Patienten mit chronischer Lebererkrankung - gleich welcher Genese - nachweisen. Bei getrennter Betrachtung war der B_1-Mangel der alkoholtoxisch bedingten Lebererkrankungen allerdings höher, was die Autoren auf eine zusätzliche Störung der B_1-Absorption durch Alkohol (THOMSON et al. 1970) zurückführen. Ausschließlich durch Alkoholgenuß Leberkranke untersuchte ANTONIN (1971). Sie fand einen signifikanten Unterschied in der Transketolaseaktivität und dem TPP-Effekt gegenüber Normalpersonen. Da die TPP-Effekte bei den Patienten mit alkoholischer PNP aber etwa in der gleichen Höhe lagen, bleibt offen, inwieweit der B_1-Mangel dem Alkoholabusus oder dem Leberleiden zuzuschreiben ist.

Der bei unseren Patienten mit der ^{35}S-Thiamin-Methode nachgewiesene B_1-Mangel in allen Gruppen von Alkoholikern steht also in voller Übereinstimmung mit der Literatur. Auch die Schlußfolgerung, bei chronischen Alkoholikern B_1 therapeutisch einzusetzen, erscheint sinnvoll. REILLY (1979) empfiehlt sogar, alle neu stationär aufgenommenen chronischen Alkoholiker routinemäßig mit B_1 zu behandeln. Durch prä- und postoperative Vitamingabe konnten die Anästhesisten DESSEMOND-NEGRONI u. Mitarb. (1977) bei chronischen Alkoholikern des Auftreten eines (mit der Transketolasemethode bestimmten) Thiaminmangels signifikant reduzieren. Bei oraler Verabreichung ist zu bedenken, daß BAKER und FRANK (1967) die Transketolasewerte von Alkoholikern mit B_1-Mangel nur mit lipidlöslichen Allithiaminen, nicht aber mit wasserlöslichen Thiaminpräparaten normalisieren konnten. Aufgrund ihrer Messungen empfehlen ROSSOUW u. Mitarb. (1978) bei allen chronisch Leberkranken die Gabe hoher B_1-Dosen.

Alkoholische Polyneuropthie

Eine Durchsicht der Literatur über die alkoholische PNP ergibt ein ähnliches Bild: Zahlreiche mit unseren Ergebnissen übereinstimmende Beobachtungen eines B_1-Mangels, gegensätzliche Meinungen jedoch über die kausale Bedeutung für die PNP bei allgemeiner Ungewißheit über die Pathogenese.
In letzter Zeit hat in Deutschland mit dem Alkoholverbrauch auch die alkoholische PNP zugenommen (RAD und GELHARD 1975). Bis zu 20% der Alkoholiker suchen wegen peripherer neurologischer Symptome den Neurologen auf, bei ungefähr der Hälfte aller chronischen Alkoholiker muß eine latente PNP angenommen werden (ERBSLÖH und CREMER 1972). Ein B_1-Mangel bei alkoholischer PNP wurde vielfach beschrieben (VICTOR und ADAMS 1961), wenn auch mit unterschiedlicher Häufigkeit. Bei MULLER KOBOLD u. Mitarb. (1975) war von 9 Patienten bei 6 sowohl Transketolaseaktivität als auch Pyruvatspiegel nach Glukosebelastung pathologisch, bei 3 nur Pyruvat. Niedrige B_1-Blutspiegel fanden FENNELLY u. Mitarb. (1964) bei 44% der chronischen Alkoholiker ohne und bei 86% mit PNP, KERSHAW (1967) bei 4 von 11 Patienten mit alkoholischer PNP. DELANEY u. Mitarb. (1966) diagnostizierten einen B_1-Mangel

bei 37% der chronischen Alkoholiker, davon die Hälfte mit Neuropathie.
WEIDEMANN (1973) wies zwar ebenfalls bei alkoholischer PNP eine Erhöhung des Pyruvat- und Lactatspiegels nach, stellte jedoch fest, daß ein B_1-Mangel als Ursache der PNP umstritten ist. Für einen kausalen Zusammenhang argumentieren LEEVY und BAKER (1968) sowie DESSEMOND-NEGRONI u. Mitarb. (1977). Auch VICTOR und ADAMS (1961) schreiben dem Vitamin B-Komplex eine ätiologische Bedeutung zu: Der Alkohol als solcher sei zweitrangig, entscheidend sei die Verdrängung des Vitamin-B-Komplexes aus der Nahrung. JOLLIFFE (1942) zeigte, daß die PNP bei Alkohol derjenigen bei Beriberi sehr ähnlich ist und beide einem B_1-Mangel zuzuschreiben sind. Diese These wird von den tierexperimentell-elektronenmikroskopischen Untersuchungen PRINEAS´(1970) zumindest teilweise gestützt. PERFETTI u. Mitarb. (1968) interpretieren ihre EMG-Befunde als fortschreitende Veränderungen im Stoffwechsel der Nervenzellen und sekundärer segmentaler Entmarkung, wobei sie dem gestörten Stoffwechsel bei Fehlernährung, insbesondere dem B_1-Mangel hervorgehobene Bedeutung beimessen. Jolliffe u. Mitarb. sowie Alsted und Lunn (Zit. nach MC ALPINE und HILLS 1940) zeigten, daß sich bei einer Gruppe Alkoholiker so lange keine PNP entwickelte als der Thiamingehalt der Kost ausreichend war. Auch STRAUSS (1935) war von der sekundären Bedeutung des Alkohols überzeugt: Bei 10 Patienten besserte sich die PNP durch B_1-Behandlung trotz fortgesetzem Alkoholkonsums. Dagegen beschreiben HELL und SIX (1976), daß sich bei Patienten mit Wernicke--Korsakoff-Syndrom auf B_1-Gabe zwar diese Symptome besserten, nicht jedoch die begleitende PNP. Vor einer Überschätzung der Bedeutung von Thiamin für die PNP warnen LUCKNER und MAGUN (1952): Bisher war beim Menschen keine PNP allein durch B_1-Mangel zu erzeugen. Zieve (Zit. nach KERSHAW 1967) beschrieb 9 Patienten mit alkoholischer PNP, die auf die Behandlung mit verschiedenen B-Vitaminen nicht ansprachen und postulierte den Mangel an einem Cofaktor, der für eine effektive Verwertung von B-Vitaminen durch das Gewebe nötig ist.

Viele Autoren gehen von einer multifaktoriellen Entstehung aus. JANZEN (1964) betrachtet auch die "alkoholische" PNP als kompliziertes Bedingungsgefüge: Alkohol ist oft mit Verdauungs-

störungen verknüpft (gastro-, vor allem aber pankreo- und hepatogen). Daher genügt es oft nicht, die Noxe Alkohol zu beseitigen, sondern es sind auch die Resorptionsstörungen zu bekämpfen. Für eine gestörte Resorption spricht auch die von BERNDT und WEIDEMANN (1975) festgestellte häufig verminderte B_{12}-Resorption. RAD und GELHARD (1975) fanden bei etwa einem Drittel der Patienten eine verminderte Xyloseabsorption, dieser Wert liegt nicht wesentlich höher als sonst in der Literatur bei chronischen Alkoholikern, bei denen nichts über eine neurologische Erkrankung berichtet wird. Dies spricht in den Augen der Autoren gegen eine ätiologische Funktion der gestörten Dünndarmresorption (die sie allein nach dem Xylose-Wert beurteilen!) für die Entstehung der Nervenschäden. Dennoch kommen sie zum Schluß, daß chronischer Alkoholismus sowohl primär toxisch durch Schädigung der Resorption als auch nutritiv-defizitär zu einer Beeinträchtigung des Nervensystems führen kann. Auch ein Zusammenhang beider Mechanismen wäre möglich, da eine Hemmung der Resorption von Aminosäuren schließlich zu einer Mangelernährung führen könnte.
Einen Überblick über die Diskussion, ob für die PNP der Alkohol (toxisch) oder eine Fehl- bzw. Mangelernährung oder der Leberschaden entscheidend ist, gibt auch NEUNDÖRFER (1972). Der Leber messen FENNELLY u. Mitarb. (1964) besondere Bedeutung bei. Auf eine B_1-Behandlung von Patienten mit alkoholischer PNP, bei denen sie einen B_1-Mangel diagnostiziert haben, besserte sich klinisch ein (kleinerer) Teil trotz hoher Dosen nicht, bei diesen überwogen schwere Leberschäden. Für ANTONIN (1971) bleibt unklar, inwieweit ein Kausalzusammenhang zwischen Leberschädigung und PNP besteht, da es sowohl chronische Alkoholiker ohne manifesten Leberschaden mit Zeichen einer PNP gibt, als auch alkoholische Leberzirrhotiker ohne PNP.

Patienten mit schwerer PNP schieden bei unserem Krankengut signifikant weniger B_1 aus als die mit mittelgradiger, diese wiederum signifikant weniger als solche mit leichter. Bestimmungen des B_1-Blutspiegels von FENNELLY u. Mitarb. (1964) sowie KERSHAW (1967) ergaben dagegen keinen Zusammenhang mit der Schwere der PNP. Kershaw verweist allerdings bereits selbst auf seine recht geringe Patientenzahl (11!).
Bei unserer "Alkohol"-Gruppe schieden Patienten mit Encephalo-

pathie weniger ^{35}S-Thiamin aus als solche ohne Encephalopathie, Patienten mit alkoholischer PNP weniger als die Kontrollgruppe. Auch ANTONIN (1971) fand als Hinweis auf die ausgeprägte Thiaminmangelsituation bei alkoholischer Encephalopathie und Neuropathie eine Zunahme des Thiaminmangels mit stärkerer Schädigung des Organismus durch Alkohol: Stetige Zunahme des TPP-Effekts zuerst bei alkoholischer PNP, dann bei Patienten mit akuten Störungen im Bereich des ZNS, um bei der schwersten Form, dem Wernicke-Korsakoff-Syndrom die höchsten Werte zu erreichen.

Wurde bisher von "der" alkoholischen PNP gesprochen, so gibt es in den letzten Jahren Hinweise (BISCHOFF 1971; NEUNDÖRFER 1972) aus histopathologischen und elektroneurographischen Untersuchungen auf zwei verschiedene Formen: Eine mit zunächst axonaler Degeneration, bei der die Nervenleitgeschwindigkeit lange normal bleibt und eine mit segmentaler Entmarkung, bei der die Nervenleitgeschwindigkeit schon im Frühstadion pathologisch ist. Pathogenetisch könnte man die erste Form eher der unmittelbar toxischen Wirkung des Alkohols, die zweite mehr der (Fehl-)Ernährung zuordnen. RAD und GELHARD (1975) konnten allerdings anhand des Xylose-Absorptionstests nicht bestätigen, daß in der zweiten Gruppe Dünndarmresorptionsstörungen überwiegen.
Ein Therapieversuch mit parenteral zugeführten Thiamin bei alkoholischer PNP erscheint nach unseren Ergebnissen sinnvoll und wird auch in der Literatur empfohlen, selbst wenn die ätiologische Bedeutung nicht sicher ist (Brit. Med. J. 4:690-691, 1968). Lahoda (Zit. nach KUNZE 1979) wies bei allen Patienten mit alkoholischer Neuropathie eine Störung des Methionin-Stoffwechsels nach, die sich nach hoch dosierter Vitamin-Gabe besserte. Angesichts der Erfolglosigkeit von B_1 in vielen Fällen gibt ANTONIN (1971) zu bedenken, daß das Vitamin allein nicht mehr wirkt, wenn die Stoffwechseländerungen ("biochemische Läsionen") bereits zu organischen Veränderungen, zum Nervenzelluntergang geführt haben.

Alkoholische Encephalopathie

Die Wernicke-Encephalopathie ist vor allem durch Verwirrtheit,

Augenmuskelstörungen und Ataxie, pathologisch anatomisch durch typische Veränderungen im Stammhirn gekennzeichnet. Bei zusätzlichen psychopathologischen Symptomen spricht man vom Wernicke--Korsakoff-Syndrom (WKS). Bei diesem Krankheitsbild, dessen Vorkommen in Holland innerhalb von 12 Jahren auf das 16-fache zunahm (MULLER KOBOLD et al. 1975), ist die ätiologisch entscheidende Bedeutung eines B_1-Mangels am ehesten allgemein anerkannt (GEROK 1977; KANIG 1969; NEUNDÖRFER und GÖSSINGER 1977; VICTOR und ADAMS 1961; WALLIS et al. 1978). Das WKS entsteht vorwiegend bei chronischen Alkoholikern infolge thiaminarmer Kost und/oder verringerter Absorption (HELL und SIX 1976). Der endgültige Beweis gelang wohl DE WARDENER und LENNOX (1947). Über B_1-Entzugsversuche beim Menschen berichten WILLIAMS u. Mitarb. (1943). Normalpersonen bekamen keine Zeichen "neuritischer Beriberi", aber deutliche Symptome der Krankheit, die Wernicke 1881 als "akute superiore hämorrhagische Polioencephalitis" beschrieben hatte. Die Übereinstimmung dieser beiden Krankheitsbilder entdeckten de Wardener und Lennox (1947), die sie in Blick auf die Ätiologie "cerebrale Beriberi" oder wegen ihres Erstbeschreibers "Wernicke-Encephalopathie" nannten. Dabei ist natürlich zu berücksichtigen, daß ein absolut schlüssiger Nachweis beim Menschen nicht möglich ist, weil man eine derart schwerwiegende Erkrankung nicht aus wissenschaftlichen Gründen provozieren kann. Beim Rhesusaffen ist es weitgehend gelungen (MESULAM et al. 1977). Nur für dieses Syndrom diskutieren selbst LUCKNER und MAGUN (1952), die der Bedeutung dieses Vitamins sehr skeptisch gegenüberstehen, einen ursächlichen B_1-Mangel.

Diese ätiologische Zuordnung stützt sich im wesentlichen auf die folgenden Beobachtungen (HELL und SIX 1976; MESULAM et al. 1977). Biochemische Blutanalysen ergeben Zeichen eines ausgeprägten B_1-Mangels (BAMMER und FÜHR 1975; BRIN 1962). Einige neurologische Symptome bessern sich nach B_1-Behandlung, aber nicht nach der Gabe anderer Vitamine. In Tierexperimenten gelang die Erzeugung analoger pathomorphologischer Veränderungen im Hirnstamm von Ratten, Tauben, Füchsen und Rhesusaffen durch thiaminfreie Ernährung; es wird auch die Auslösung Wernicke-ähnlicher Symptome mit Besserung nach B_1-Therapie berichtet (CHAN 1978). Pathologisch-neurochemische Analysen zeigen eine besonders hohe

Aktivität der TPP-abhängigen Transketolase in den Gehirnregionen (Corpora mamillaria), die bei Wernicke am deutlichsten betroffen sind (KANIG 1969).
Bei den 5 Wernicke-Patienten von Dreyfus 1962 (Zit. nach GLATZEL 1967) war die Transketolaseaktivität im Blut gering und stieg nach Thiamin-Injektion gleichzeitig mit "dramatischer" Besserung der Augensymptome an. LIPTON u. Mitarb. (1978) fiel bei einem schweren chronischen Alkoholiker mit Wernicke-Encephalopathie eine ausgeprägte Thermolabilität mit weiteren Thermoregulationsstörungen auf, auch diese besserten sich nach B_1-Gabe.
Eine signifikante Korrelation mit der Transketolaseaktivität fanden HELL, SIX und SALKELD (1976) unter den von ihnen untersuchten chronischen Alkoholikern zwar bei der Wernicke-Encephalopathie, nicht jedoch bei Patienten mit Korsakoff-Psychose. Laut GEROK (1977) und STROHMEYER (1973) dagegen ist B_1 auch dabei ursächlich beteiligt. MÜLLER und KAESER (1973) führen das Korsakoff-Syndrom alkoholischer Genese als Folgezustand der Wernicke-Encephalopathie auf einen B_1-Mangel durch Malnutrition zurück. Bei dieser weitgehenden Übereinstimmung über die Ätiologie sind die pathophysiologischen Mechanismen, die über einen Thiaminmangel zum WKS führen, allerdings im einzelnen noch weitgehend unbekannt. Nach Meinung von HELL und SIX (1976) spielt in erster Linie die Störung von thiaminabhängigen Enzymreaktionen eine Rolle. PLAITAKIS u. Mitarb. (1978) sind einem möglichen Zusammenhang mit Serotonin auf der Spur. Bei Ratten, denen B_1 entzogen wurde, stellten sie in den Gehirnregionen, in denen Serotonin eine wichtige Rolle als Neurotransmitter spielt, eine signifikante Verminderung der Serotonin-Aufnahme in den Synapsen fest. Die neurologischen Störungen bei diesen Ratten erinnern an das Wernicke-Syndrom. Eine Behandlung mit Vitaminen ergab eine deutliche Rückbildung der Serotoninaufnahme-Hemmung zusammen mit drastischer klinischer Besserung. BLASS und GIBSON (1977) sind ebenfalls der Meinung, daß das WKS durch einen B_1-Mangel zustande kommt. 2 Faktoren sprechen aber für die Beteiligung genetischer Faktoren bei der Pathogenese: Es tritt nur bei ganz wenigen der zahlreichen Alkoholiker und Fehlernährten auf und es kommt - unter gleichen Vitaminmangelbedingungen - bei Europäern ungleich häufiger vor. Ihre Forschungen mit Zellkulturen von

vier Wernicke-Patienten ergaben eine 10- bis 20-fach höhere Michaeliskonstante für die Bindung von TPP an die Transketolase der Fibroblasten. Die Autoren postulieren eine genetische Variante der Transketolase (Pyruvatdehydrogenase und Ketoglutaratdehydrogenase waren nicht betroffen) mit strukturellen Veränderungen, die eine schwächere Bindung des Coenzyms TPP an das Apoenzym bedingen. Diese genetische Prädisposition zu einem B_1-Mangel wird nur bei exogenen Belastungen wie chronischer Alkoholismus oder Fehlernährung klinisch manifest. Eine Thiamintherapie erbrachte bei diesen Patienten die Besserung vieler, aber nicht aller Symptome. Auf das Vorliegen zusätzlicher Resorptionsstörungen verweisen RAD und GELHARD (1975). Von 4 Wernicke-Kranken war bei zwei die Xylose-Absorption hoch pathologisch, die beiden anderen konnten erst nach 2 bis 3 Monaten intensiver Behandlung (auch mit Vitaminen) untersucht werden und hatten Werte im untersten Normbereich.

Es gibt zahlreiche Untersuchungen darüber, welche Nachweismethode des B_1-Mangels bei Verdacht auf WKS am treffsichersten ist. Der Pyruvatbelastungstest bei BLASS und GIBSON (1977) war bei allen vier Patienten pathologisch. CAMBIER u. Mitarb. (1973) fanden bei 15 von 17 WKS-Patienten eine erniedrigte Transketolaseaktivität, Nüchtern-Pyruvatbestimmung brachte keine zusätzlichen Erkenntnisse. Von 50 Wernicke-Patienten bestimmten GROEN und HOFF (1977) bei 62% einen pathologisch erhöhten TPP-Effekt. MÜLLER KOBOLD u. Mitarb. (1975) untersuchten 20 WKS-Kranke. Die Transketolaseaktivität war bei 10 normal, Pyruvat nach Glukosebelastung bei 3 normal, beides bei einem Patienten normal. Die Autoren schlagen für praktische Zwecke beide Untersuchungen vor, die Transketolasewerte normalisieren sich nach Behandlung eher wieder. WOOD u. Mitarb. (1977) bestimmten von 24 Patienten bei 13 einen erhöhten TPP-Effekt, bei 21 eine Erniedrigung der Transketolaseaktivität. Bei 12 konnten sie Messungen vor und nach B_1-Therapie durchführen: Alle 3 Parameter reagierten auf die Behandlung, auch bei Leberkranken. Der TPP-Effekt ist nach ihren Untersuchungen für die Diagnose "Wernicke-Encephalopathie" nicht geeignet. Patienten mit dieser Krankheit befanden sich am häufigsten in der Gruppe mit niedriger Transketolase vor und nach TPP-Zusatz. Bei den gelegentlichen Fällen von Wernicke-

-Encephalopathie bei ausreichender Transketolaseaktivität interpretieren die Autoren die Symptome als wahrscheinlich bleibende Folgen eines früheren B_1-Mangels.

Bei unseren Untersuchungen mit ^{35}S-Thiamin wiesen die Gruppen "alkoholische PNP mit Encephalopathie" und "alkoholische Encephalopathie ohne PNP" in dieser Reihenfolge die niedrigsten B_1--Ausscheidungsraten aller untersuchten Krankheiten auf. Die nochmalige signifikante Erniedrigung gegenüber Alkoholikern ohne Encephalopathie, die ja bereits gegenüber der Norm signifikant erniedrigte Werte zeigten, wurde schon referiert. Dieses Verfahren scheint also für die Diagnose eines B_1-Mangels bei chronischen Alkoholikern sehr wohl geeignet. Wegen der dringenden Indikation zur sofortigen Behandlung mit Thiamin ist dies natürlich sehr wichtig. Wegen der nicht selten beobachteten bleibenden Restsymptome trotz B_1-Behandlung nach Diagnosestellung empfehlen GROEN und HOFF (1977) sogar eine Vitamin B-Prophylaxe, um die Ausbildung eines WKS möglichst zu verhindern. CENTERWALL und CRIQUI (1979) fordern den grundsätzlichen Zusatz von B_1 bei alkoholischen Getränken und belegen die ökonomische Rentabilität anhand einer Kosten-Nutzen-Rechnung: Es würde mehr Geld (für die langdauernde Behandlung von WKS-Patienten) eingespart als die Vitaminbeigabe kosten würde.

Nicht alkoholtoxisch bedingte Encephalopathie

Die Wernicke-Encephalopathie ist keine nosologische Einheit, sondern ein Syndrom, das außer bei chronischem Alkoholismus gelegentlich auch bei B_1-Mangel anderer Ursache auftreten kann: vor allem mit langdauerndem Erbrechen oder schwerer Mangelernährung (BLASS und GIBSON 1977) einhergehende länger bestehende Störungen (GROEN und HOFF 1977; NEUNDÖRFER und GÖSSINGER 1977), Malabsorption anderer Genese (HELL und SIX 1976), Magencarcinom oder chronisches Ulcus, Hyperemesis gravidarum, Dysenterie, Lebercirrhose, perniziöse Anämie und schwere Infektionskrankheiten (POECK 1977), überwiegend also gastrointestinale Erkrankungen. Auch im Tierexperiment mit Rhesusaffen (MESULAM et al. 1977) war außer B_1-Mangel kein Alkohol zur Entwicklung

des Wernicke-ähnlichen Symptomenkomplexes nötig, Alkohol kann wegen der Kohlenhydratbelastung aber zu einer Beschleunigung und Verschlechterung führen. Nach MÜLLER und KAESER (1973) ist auch das Korsakoff-Syndrom gelegentlich nicht alkoholischen Ursprungs: auf der Grundlage einer B_1-Avitaminose bei nicht alkoholisch bedingten Malnutritionszuständen, etwa bei einer schweren Hyperemesis oder beim Magencarcinom.

Bei den "Pionieren" der WKS-Ursachenforschung waren es ja gerade die Fälle von nicht-alkoholischem Wernicke, die aus der Erkenntnis, daß die Symptome keine unmittelbare Wirkung des Alkohols sind, zur Entdeckung der Rolle des Thiamins führten (CAMPBELL und RITCHIE RUSSELL 1941; DE WARDENER und LENNOX 1947). Vor allem die Symptome bei britischen Kriegsgefangenen in Singapur 1942, die sich innerhalb kürzester Zeit von normaler britischer auf sehr einseitige, großteils aus poliertem Reis bestehende Kost umstellen mußten, überzeugten DE WARDENER und LENNOX (1947) von der Bedeutung des Thiamins für die Wernicke-Encephalopathie.

Wegen dieser Möglichkeit empfehlen GROEN und HOFF (1977) nicht nur bei chronischen Alkoholikern, sondern auch bei Unterernährten eine prophylaktische B_1-Behandlung.

Delir, Alkoholentzugssyndrom

Eine stark herabgesetzte ^{35}S-Thiaminausscheidung fanden wir jedoch nicht nur bei Wernicke-Patienten, sondern auch bei mit Alkoholabusus einhergehendem Praedelir, Delir, Anfällen, hirnorganischem Psychosyndrom, Durchgangssyndrom und Persönlichkeitsveränderungen. Wegen der geringen Fallzahl war eine statistische Auswertung nicht sinnvoll. In der Literatur sind die Meinungen über die Rolle des Thiamins bei Delir und Alkoholentzugserscheinungen weniger einhellig als beim WKS. Es wurde bereits zitiert, daß bei ANTONIN (1971) mit zunehmender Schädigung des Organismus durch Alkohol auch der Schweregrad des Thiaminmangels respektive TPP-Effekts zunahm: Zuerst Patienten mit alkoholischer PNP, dann solche mit akuten Störungen des Zentralnervensystems (exogene Psychose, Entzugssyndrom), die höchsten Werte schließlich beim WKS. Eine Proportionalität von B_1-Mangel und Stärke

der Entzugssymptome ermittelte KERSHAW: 7 von 9 Delirpatienten wiesen erniedrigte B_1-Blutspiegel auf, diese Gruppe hatte den niedrigsten Mittelwert von allen. Eine Vitaminbehandlung bei Delirium tremens sei daher gerechtfertigt. Tierversuche mit einmaliger Gabe hoher Alkoholdosen an normale und B_1-Mangel--Mäuse ergab pathobiochemisch keine wesentlichen gravierenden Veränderungen der untersuchten ZNS-Metaboliten, die geringen nachgewiesenen Veränderungen könnten jedoch bei chronischer Alkoholzufuhr und chronischem B_1-Mangel den ZNS-Stoffwechsel der Mäuse maßgeblich beeinflussen (CHAN 1978). Eine verminderte Xylose-Resorption registrierten RAD und GELHARD (1975) bei 6 von 14 Patienten mit Praedelir, bei 4 von 8 mit Delir. Die von ihnen nachgewiesenen Resorptionsstörungen bei Alkoholikern im Delir sind laut BERNDT u. Mitarb. (1977) vermutlich Folge einer begleitenden Gastroenteritis. Eine pathogenetische Beziehung ist nach STROHMEYERs (1973) Auffassung möglich. Die Früherkennung dieser Symptome sei besonders wichtig, da sich irreversible Schäden durch rechtzeitige hohe B_1-Zufuhr (20 - 100 mg täglich) vermeiden ließen. Auch CADE (1972) führt den Mortalitätsrückgang bei seinen Patienten mit akuter alkoholischer Psychose auf die rasche parenterale Verabreichung hoher B_1-Dosen zurück. Während sich in der Literatur noch weitere Empfehlungen zur zusätzlichen Behandlung mit B_1 bei Delir und Alkoholentzug (IKONOMOFF 1978) finden, ergab eine Vergleichsstudie von KAIM u. Mitarb. (1969) mit 4 Medikamenten zur Behandlung der Alkoholentzugssymptome nur bei Chlordiazepoxid eine deutliche Verhinderung des Delirium tremens, Thiamin wirkte diesbezüglich nicht viel besser als ein Placebo. MORGANs (1968) Untersuchungen über ein signifikant häufigeres Vorkommen von Thiaminmangel bei den Alkoholikern, die unter Entzugserscheinungen mit Halluzinationen leiden werden von BLACKSTOCK u. Mitarb. (1972) angefochten. HELL, SIX und SALKELD (1976) fanden bei Delir-Patienten keinen Zusammenhang mit der Transketolaseaktivität. Eine Mittelstellung beziehen LEEVY und BAKER (1968). Das Delirium tremens sei wohl nicht durch einen Vitaminmangel bedingt. Trotz gelegentlicher dramatischer Abnahme von Halluzinationen und Hyperkinesien bei einzelnen Patienten nach B_1, B_2 oder B_6 ergab eine Behandlungsstudie von Victor unter kontrollierten Bedingungen keine Verkürzung der Krankheitsdauer unter dieser Therapie. Anderer-

seits könnte eine ungenügende Verwertungsmöglichkeit wichtiger Vitamine durch Störungen des Elektrolythaushalts oder andere Mangelzustände ein Delir auslösen oder verschlimmern.
Bemerkenswert bleibt die Tatsache, daß sich zur Behandlung des akuten alkoholtoxischen Delirium tremens das dem Thiamin chemisch sehr nahe stehende Clomethiaziol (Distraneurin^{R}, früher als Hemineurin^{R} im Handel) am besten eignet.

Bewußtseinsstörungen (mit Fallbeispiel)

Ein 52-Jähriger wurde bewußtlos auf die Neurologische Intensivstation gebracht. Nach den Angaben seines Sohnes war er morgens noch ohne besondere Vorkommnisse aufgestanden und ins Badezimmer gegangen, dort jedoch nach eineinhalb Stunden am Boden liegend aufgefunden worden. Zwischenzeitlich hatte er zweimal - auf sein langes Verweilen angesprochen - geantwortet, er habe Durchfall.
Leere Tablettenröhrchen oder Medikamentenflaschen wurden zuhause nicht gefunden, der Sohn brachte jedoch eine weitgehend leere Haloperidol-Flasche mit.
Der Patient befand sich in Behandlung bei einem Nervenarzt. Dieser teilt telefonisch mit, ihm unter der Diagnose Chorea Huntington Haloperidol, Encephabol^{R}, Lanitop^{R} und Gilurhythmal^{R} verordnet zu haben. Während andere Angaben auf einen frühkindlichen Beginn seiner Beschwerden hindeuteten, führte der Patient sein "nervöses Zucken" auf ein Kriegsleiden zurück, er sei 18 Stunden verschüttet gewesen. Bei der nervenärztlichen Behandlung habe er sich wenig einsichtig und mürrisch abweisend verhalten.
Der Sohn meinte, sein Vater könne in letzter Zeit von den Haloperidol- und Lanitop-Tropfen mehr als die verordnete Dosis eingenommen haben, um die Symptomatik zu unterdrücken. An diesem Morgen habe er jedoch wohl noch nichts eingenommen, weil er die Medikamente immer erst nach dem Kaffee zu sich zu nehmen pflegte. 8 Tage vor dem Ereignis habe er bereits einmal Durchfall gehabt.
Therapeutisch wurde eine forcierte Diurese durchgeführt. Die Bewußtlosigkeit des Patienten hellte sich schon am Nachmittag

auf, er reagierte bald auf äußere Reize, war abends ansprechbar, jedoch zeitlich und örtlich nicht orientiert. Er gab Doppelbilder nach rechts und links an. Es fiel eine verwaschene Sprache und eine Brachydysdiadochokinese links auf. Am folgenden Tag war die choreatiforme Bewegungsstörung deutlich nachweisbar, der Patient völlig wach und ansprechbar, gab jedoch keine verwertbaren Auskünfte zur jetzigen Anamnese. Auf wiederholte Fragen gab er an, mehr Medikamente als sonst eingenommen zu haben, konnte jedoch keine Präparatenamen nennen. Seit 14 Tagen habe er ein auffallendes Schlafbedürfnis verspürt, sei oft schon gegen 20 Uhr zu Bett gegangen. Er rauche täglich 30 Zigaretten und trinke jeden Abend eine Flasche Bier.

Da eine Haloperidol-Intoxikation doch sehr fraglich erscheint, sollte die gerade in der Literatur der letzten Jahren erörterte Möglichkeit eine Bewußtlosigkeit durch B_1-Mangel diskutiert werden. Die ^{35}S-Thiaminausscheidung war bei diesem Patienten mit 7,1% ganz erheblich erniedrigt.

Nach STERN (1977) sollten bei unklarer Bewußtlosigkeit 100 mg B_1 i.v. gespritzt werden. Die einmalige Injektion ist ohne Risiko und holt den Patienten oft aus dem Koma, besonders wenn Alkohol direkte oder indirekte Ursache ist. Durch bestimmte Krankheiten wie Encephalopathie, Alkoholismus und extreme Mangelernährung können die Thiaminvorräte so gefährlich weit absinken, daß für die normale Hirntätigkeit notwendige Enzymfunktionen beeinträchtigt werden. B_1-Gabe bei unklarer Bewußtlosigkeit empfehlen auch WALLIS u. Mitarb. (1978). Das WKS verdiene grössere Beachtung als Ursache eines Komas. Zu diesen Schlüssen kommen die Autoren aufgrund ihrer Erfahrungen mit vier Patienten, die als "Koma unklarer Ursache" eingeliefert wurden, später wurde bei ihnen ein WKS diagnostiziert. Nach parenteraler oder Sondennahrung ohne gesonderte Vitamingaben kam es bei dreien zur Verschlechterung, bei allen 4 besserte sich die Bewußtseinslage nach parenteraler B_1-Therapie.
Über besondere Fälle von Verwirrtheitszuständen berichtet KERSHAW (1967). Ein Depressiver mit völliger Appetitlosigkeit und zusätzlichen leichten organischen psychiatrischen Veränderungen hatte einen niedrigen B_1-Blutspiegel. Sein Geisteszustand

besserte sich nach parenteraler Vitaminbehandlung dramatisch, seine Depressionen wurden dann mit Imipramin erfolgreich behandelt. Seitdem ist er vollkommen gesund, sein B_1-Blutspiegel normal.

Schon 1940 erwogen MC ALPINE und HILLS für Aneurin und Nikotinsäure eine mögliche Rolle bei akuten Verwirrtheitszuständen. In psychiatrischen Einrichtungen sei die Erfahrung gemacht worden, daß gewisse Typen geistiger Verwirrtheitszustände sich bei adäquater Ernährung rasch bessern. Auch nach READING u. Mitarb. (1979) kann ein B_1-Mangel zu Gedächtnisschwäche, Konzentrationsstörungen, herabgesetztem geistigen und physischen Leistungsvermögen und Depressionen führen.

E.) Z U S A M M E N F A S S U N G

Thiamin ist als Coenzym der oxidativen Decarboxylierung und als "Aktionssubstanz" bei der Nervenerregung ein für das Nervensystem sehr wichtiges Vitamin. Dennoch wurden zur Untersuchung des B_1-Haushaltes bisher üblicherweise nur indirekte Methoden wie die Bestimmung der Erythrozyten-Transketolaseaktivität verwendet, die auch zahlreichen anderen, nicht durch Thiamin bedingten Einflüssen unterliegen.
Die in dieser Arbeit referierte Methode mit radioaktiv markiertem ^{35}S-Thiamin erlaubt eine quantitative Beurteilung der B_1--Resorption und eines B_1-Mangels. Der Patient trinkt morgens nüchtern 1 mg ^{35}S-Thiamin in einem Glas Wasser, mit einem Flüssigkeitsszintillationszähler wird die Aktivität im 24-Stunden--Urin gemessen. Zur Bestimmung der Resorption wird zusätzlich zu dem ^{35}S-Thiamin gleichzeitig 200 mg nicht markiertes Thiamin als "Ausschwemmdosis" i.m. injiziert.
Anhand der Daten von 642 Patienten, bei denen die Untersuchung an der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg durchgeführt wurde, sollte geprüft werden, bei welchen neurologischen Krankheitsbildern diese Methode eine diagnostische Hilfe darstellt und welche pathogenetische Bedeutung einem eventuellen B_1-Mangel zukommt.
Zur Bestimmung des Normalwertes wurde eine Kontrollgruppe aus Patienten gebildet, die sicher keine mit dem Vitaminhaushalt in Zusammenhang stehenden Störungen aufwiesen. Sie ergab einen Ausscheidungsmittelwert von 15,8%. Als besonders wichtig erwies sich die Vollständigkeit der Urinsammlung und der Ausschluß vorheriger medikamentöser B_1-Einnahme. Zahlreiche Patienten mußten ausgeschlossen werden, weil diese beiden Voraussetzungen nicht gesichert waren. Zur Kontrolle sollte immer die Uringesamtmenge und die Kreatininausscheidung bestimmt werden. Eine Behandlung mit Clomethiazol dagegen verfälscht die Testergebnisse nicht.
Ältere Patienten zeigten eine Tendenz zu niedrigeren Ausscheidungsraten als Hinweis auf einen latenten Thiaminmangel.
Patienten mit ALS, Hirnatrophie, heredodegenerativen Erkrankungen, Multipler Sklerose und Polyneuropathie (PNP) unklarer

Ursache unterschieden sich gegenüber der Kontrollgruppe nicht. Eine signifikante Ausscheidungsverminderung wiesen Patienten mit Polyradikulitis, PNP multifaktorieller Genese und Funikulärer Myelose auf. Überwiegend stark erniedrigte B_1-Werte hatten Patienten mit PNP bei Resorptionsstörungen.
Signifikant weniger B_1 schieden Patienten mit latentem oder manifestem Diabetes aus. Bei den Patienten mit diabetischer PNP bestand eine Tendenz zu verminderter B_1-Exkretion mit zunehmenden Schweregrad der PNP.
Patienten mit Alkoholabusus schieden hoch signifikant weniger B_1 aus. Die geringsten Werte aller untersuchten Krankheitsgruppen fanden sich bei alkoholischer PNP mit Encephalopathie. Die B_1-Ausscheidung sank mit zunehmendem Schweregrad der alkoholischen PNP ab.
Auffallend niedrige Werte fanden sich bei Patienten mit Opticusläsionen, bei Druckläsionen peripherer Nerven sowie bei Myelopathie bzw. "cervikaler Myelopathie". Bei diesen Erkrankungen könnte ein Thiaminmangel von zusätzlicher pathogenetischer Bedeutung sein.

Anhand eines Fallbeispiels wird die Möglichkeit von Bewußtseinsstörungen bei Thiaminmangel diskutiert.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1.) Antonin, E. (1971): Nachweis des B_1-Mangels mittels der Transketolasemethode bei akut und chronisch Stoffwechselgeschädigten mit und ohne neurologische Symptomatik mit besonderer Berücksichtigung des Alkoholismus.
Inaugural-Dissertation, Würzburg

2.) Baker, H., Frank, O. (1976): Absorption, utilization and clinical effectiveness of allithiamines compared to water-soluble thiamines.
J. Nutr. Sci. Vitaminol. 22 Suppl 63-68

3.) Balaghi, M., Neal, R.A. (1977): Effect of chronic ethanol administration on thiamin metabolism in the rat.
J. Nutr. 107:2144-2152

4.) Bammer, H.G., Führ, J. (1975): Prüfung des Vitamin B_1-Bedarfs durch Erythrocytentransketolase.
Zbl.Ges.Neurol.Psychiat. 212:210

5.) Becker, J. (1970): Diabetische Polyneuritis aus neurologischer Sicht.
Med. Welt 14:592-595

6.) Berndt, H. (1965): Aktuelles über Thiamin
Münch.med.Wschr. 107:1884-1888

7.) Berndt, S.F., Pflughaupt, K.W. (1975): Direkte Bestimmung der enteralen Vitamin B_1-Aufnahme mit ^{35}S-Thiamin bei Neuro-,Myelo- und Encephalopathien.
Vortrag Nr. 68 auf dem Deutschen Neurologenkongreß, Hamburg, 24. - 27.9.1975

8.) Berndt, S.F., Pflughaupt, K.W., Holzbach, E. (1977): Bestimmung des Vitamin B_1-Haushalts mit ^{35}S-Thiamin.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 83:1415-1418

9.) Berndt, S.F., Weidemann, M.T. (1975): Enterale Malresorption bei Myelo- und Neuropathien. Zbl.Ges.Neurol.Psychiat. 212:209-210

10.) Bernhardt, W. (1974): Prüfung der Absorption mit Mono- und Disacchariden, am Beispiel der funikulären Myelosen. Kongressber.Nordwestdtsch.Ges.Inn. Med., 83.Tagung,Travemünde 33-34

11.) Bischoff, A. (1971): Die alkoholische Polyneuropathie. Dtsch.med.Wschr. 96:317-322

12.) Bitsch, R. (1979): Zit.n. "Vitaminangebot teilweise mangelhaft". Münch.med.Wschr.121:1589

13.) Blackstock, E.E., Gath, D.H., Gray, B.C., Higgins, G. (1972): The role of thiamine-deficiency in the aetiology of the hallucinatory states complicating alcoholism. Brit.J.Psychiat. 121:357-364

14.) Blass, J.P., Gibson, G.E. (1977): Abnormality of a thiamine-requiring enzyme in patients with Wernicke-Korsakoff syndrome. N.Engl.J.Med. 297:1367-1370

15.) Brin, M. (1962): Erythrocyte transketolase in early thiamine deficiency. Ann.N.Y.Acad.Sci. 98:528-541

16.) Brin, M., Tai, M., Ostashever, A.S., Kalindky, H. (1960): The effect of thiamine deficiency on the activity of erythrocyte hemolysate transketolase. J.Nutr. 71:273-281

17.) Cade, J.F.J. (1972): Massive thiamine dosage in the treatment of acute alcoholic psychoses. Aust.NZ.J.Psychiat. 6:225-230

18.) Cambier, J., Masson, M., Dairoa, R., Delacroux, E., Bournique, J. (1973): Evaluation biochimique de la carence en vitamine B I.Etude comparée de la pyruvicémie et de la transcétolase. Ann.Méd.int. 124:189

19.) Campbell, A.C.P., Ritchie Russell, W. (1941): Wernicke's encephaolopathy: The clinical features and their probable relationship to vitamin B deficiency. Quart.J.Med. 10:41-51

20.) Centerwall, B.S., Criqui, M.H. (1979): Prevention of the Wernicke-Korsakoff syndrome: An updated cost-benefit analysis. N.Engl.J.Med. 300:320-321

21.) Chan, A.W.K. (1978): Combined metabolic effects of ethanol and thiamine deficiency in the central nervous system. Biochem.Pharmacol. 27:1259-1262

22.) Cooper, J.R., Pincus, J.H. (1979): The role of thiamine in nervous tissue. Neurochem.Res. 4:223-239

23.) Daweke, H. (1970): Diabetische Polyneuritis (Neuropathia diabetica) aus internistischer Sicht. Med.Welt 14:585-592

24.) Delaney, R.L., Lankford, H.G., Sullivan, J.F. (1966): Thiamine, magnesium and plasma lactate abnormalities in alcoholic patients. Proc.Soc.exp.Biol. 123:675-679

25.) Dessmond-Negroni, M., Pauli, A.M., Charbit, J.J., Gauthier, C., Francois, G. (1977): Carence en thiamine chez les éthyliques chroniques. Intérêt du traitment pré- et postopératoire. Ann.Anaesthesiol.Fr. 18:853-856

26.) Dreyfus, P.M. (1965): Blood transketolase levels in tobacco-alcohol amblyopia. Arch.Ophthal. 74:617-620

27.) Dreyfus, P.M., Victor, M. (1961): Effects of thiamine deficiency on the Central Nervous System. Am.J.Clin.Nutr. 9:414-425

28.) Eder, L., Dunant, Y. (1978): Localization of thiamine in cholinergic nerve terminals: A histofluorescence study in the electric organ of torpedo. J.Neurocytol. 7:637-647

29.) Erbslöh, F., Cremer, H.-D. (1972): Malnutrition and peripheral neuropathies. Bibl.Nutr.Dieta 17:46-56

30.) Fennelly, J., Frank, O., Baker, H., Leevy, C.M. (1964): Peripheral neuropathy of the alcoholic: I.Aetiological role of aneurin and other B-complex vitamins. Brit.med.J. 2:1290-1292

31.) Fennelly, J., Frank, O., Baker, H., Leevy, C.M. (1967): Red blood-cell-transketolase activity in malnourished alcoholics with cirrhosis. Am.J.Clin.Nutr. 20:946-949

32.) Gassmann, B., Proll, J., Lexow, D. (1967): Zur Beurteilung der Vitamin-B_1--Resorption. Int.Z.Vitaminforschg. 37:203-212

33.) Gassmann, B., Sandner, E. (1967): Einfluß von Pankreassaft auf Phosphorylierung und Resorption des Vitamin B_1. Naturwissenschaften 54:369

34.) Gerok, W. (1977): Avitaminosen. in:Gross,R.,Schölmerich,P.:Lehrbuch der Inneren Medizin. 5.Auflage, Stuttgart, 685-694

35.) Glatzel, H. (1967): Zur Frage einer optimalen Vitamin-B_1-(Thiamin)-Versorgung. Münch.Med.Wschr. 109:428-432

36.) Groen, R.H., Hoff, H.C.W. (1977): Wernicke's disease. A catamnestic study of 50 patients. Eur.Neurol. 15:109-115

37.) Haugen, H.N. (1964): The blood concentration of thiamine in diabetes. Scand.J.Clin. and Lab.Invest. 16:260-266

38.) Hell, D., Six, P. (1976): Zur Klinik des Wernicke-Korsakoff--Syndroms. Schweiz.Rundschau Med. (Praxis) 65:707-713

39.) Hell, D., Six, P., Salkeld, R. (1976): Vitamin B_1-Mangel bei chronischen Äthylikern und sein klinisches Korrelat. Schweiz.med.Wschr. 106:1466-1470

40.) Heller, I.H., Hesse, S. (1964): Relationship of activating substance of peripheral nerve to thiamine. Exp.Neurol. 10:406-417

41.) Howard, L., Wagner, C., Schenker, S. (1974): Malabsorption of thiamine in folate--deficient rats. J.Nutr. 104:1024-1032

42.) Hoyt, C.S., Billison, F.A. (1977): Low-carbohydrate diet optic neuropathy. Med.J.Aust. 1:65-66

43.) Hoyumpa, A.M., Breen, K.J., Schenker, S., Wilson, F.A. (1975): Thiamine transport across the rat intestine. II.Effect of ethanol. J.Lab.Clin.Med. 86:803-816

44.) Hoyumpa, A.M., Middleton, H.M., Wilson, F.A., Schenker, S. (1975): Thiamine transport across the rat intestine. Gastroenterol. 68:1218-1227

45.) Hueber, E.F. (1964): Über die Anwendung von Thianeuron, einem neuen oral wirksamen Vitamin B_1-Präparat zur Therapie neuritischer Schmerzen. Wien.klin.Wschr. 76:224-227

46.) Ikonomoff, S.I. (1978): Therapie der Alkoholkrankheit.
Münch.med.Wschr. 120:905-908

47.) Janzen, R. (1964): Nervensystem und Resorptionsstörungen (Malabsorption).
Dtsch.med.Wschr. 89:296-301

48.) Jolliffe, N. (1942): Neuro-psychiatric manifestations of vitamin deficiencies.
J.of the Mount Sinai Hospital 8:658-667

49.) Kaim, S.C., Klett, C.J., Rothfeld, B. (1969): Treatment of the Acute Alcohol Withdrawal State: A Comparison of Four Drugs.
Amer.J.Psychiat

50.) Kanig, K. (1969): Die Vitamine in der Neurologie.
Bibl.psychiatr.neurol. 139:60-87

51.) Kershaw, P.W. (1967): Blood thiamine and nicotinic acid levels in alcoholism and confusional states.
Br.J.Psychiatry 113:387-393

52.) Kjosen, B., Seim, S.H. (1977): The transketolase assay of thiamine in some diseases.
Am.J.Clin.Nutr. 30:1591-1596

53.) Krasner, N. (1977): Zit. nach "Der Trinker verschleißt seine Eingeweide".
Selecta 30:2659-2666

54.) Kraut, H., Wildemann, L., Böhm, M. (1966): Untersuchungen zum Thiaminbedarf des Menschen.
Ztschr. für Vit.-Forschung 36:157-193

55.) Kunz, H.A. (1956): Über die Wirkung von Antimetaboliten des Aneurins auf die einzelne markhaltige Nervenfaser.
Helv.physiol.pharmacol.Acta 14:411-423

56.) Kunze, K. (1979): Polyneuropathie, Diagnostik und Therapie.
Mat.Med.Nordm. 31:190-207

56a) Lahoda, F. (1976): Störungen des Methionin-Stoffwechsels bei Polyneuropathien.
Münch.med.Wschr. 118:1661

57.) Leevy, C.M., Baker, H. (1968): Vitamins and alcoholism: Introduction
Am.J.Clin.Nutr. 21:1325-1328

58.) Leevy, C.M., Cardi, L., Frank, O., Gellene, R., Baker, H. (1965): Incidence and significance of hypovitaminaemia in a randomly selected municipal hospital population.
Am.J.Clin.Nutr. 17:259-271

59.) Lipton, J.M., Payne, H., Garza, H.R., Rosenberg, R.N.(1978): Thermolability in Wernicke's Encephalopathy.
Arch.Neurol. 35:750-753

60.) Luckner, H., Magun, R. (1952): Der notwendige Wandel in der Deutung der experimentellen B_1-Avitaminose und der Auffassung des Vitamins B_1 als antineuritischen Wirkstoffes.
Dtsch.med.Wschr. 77:225-229

61.) Mc Alpine, D., Hillis, G.M. (1940): The clinical value of the thiochrome test for aneurin (vitamin B_1) in urine.
Q.J.M. New Series 37:31-38

62.) Mesulam, M.M., van Hoesen, G.W., Butters, N. (1977): Clinical manifestations of chronic thiamine deficiency in the rheses monkey.
Neurology 27:239-245

63.) Miller, J.M., Collier, C.S. (1979): Thiamine deficiency in general hospital patients.
Amer.Surg. 45:319-320

64.) Morgan, H.G. (1968): Acute neuropsychiatric complications of chronic alcoholism.
Brit.J.Psychiat. 114:85-92

65.) Müller, H.R., Kaeser, H.E. (1973): Gedächtnis, Sprache, Emotion. in:Siegenthaler,W.:Klinische Pathophysiologie, 2.Auflage,Stuttgart 990-1004

66.) Muller Kobold M.J.P., Endtz, L.J., Lombarts, A.J.P.F. (1975): Comparative value of pyruvate determination after glucose loading and transketolase determination for the diagnosis of the Wernicke-Korsakow syndrome. Clin.Neurol.Neurosurg. 78:107-111

67.) Muralt von, A. (1962): The role of thiamine in neurophysiology. Ann.N.Y.Acad.Sci. 98:499-507

68.) Neumann, C.G., Swendseid, M.E., Jacob, M., Stiehm, E.R., Dirige, O.V. (1979): Biochemical evidence of thiamine deficiency in young Ghanaian children. Am.J.Clin.Nutr.32:99-104

69.) Neundörfer, B. (1972): Ein Beitrag zur Alkoholpolyneuropathie. Fortschr.Neurol.Psychiat. 40:270-286

70.) Neundörfer, B., Gössinger, S. (1977): Klinische Diagnose und Verlauf der Wernicke-Encephalopathie. Nervenarzt 48:500-504

71.) Neville, J.N., Eagles, J.A., Samson, G., Olson, R.E. (1968): Nutritional status of alcoholics. Am.J.Clin.Nutr. 21:1329-1340

72.) Perfetti, C., Ferro Milone, F., Pacchiani, A. (1968): Motor conduction velocity in alcoholic patients. Electroenceph.clin.Neurophysiol. 25:86

73.) Plaitakis, A., Nicklas, W.J., Berl, S. (1978): Thiamine deficiency: Selective impairment of the cerebellar serotonergic system. Neurology 28:691-698

74.) Poeck, K. (1977): Neurologie
4.Auflage, Berlin-Heidelberg--New York

75.) Prineas, J. (1970): Peripheral nerve changes in thiamine-deficient rats.
Arch.Neurol. 23:541

76.) Pueschel, S.M., Bresnan, M.J., Shih, V.E., Levy, H.L. (1979): Thiamine-responsive intermittent branched-chain ketoaciduria.
J.Pediatr. 94:628-631

77.) Rad, M. von, Gelhard, H.R. (1975): Alkohol und Malabsorption in der Genese peripherer und zentraler Nervenschäden.
Dtsch.Med.Wschr. 100:1168-1171

78.) Reading, C.M., Mc Leay, A., Nobile, S. (1979): Down's syndrome and thiamine deficiency.
J.Orthomolec.Psych. 8:4-12

79.) Reilly, T.M. (1979): The value of thiamine replacement in chronic alcoholism: A reminder.
Brit.J.Addict. 74:205-207

80.) Richert, S., Bernhardt, W. (1977): Ungeklärte Tetraspastik des Erwachsenen.
Fortschr.Neurol.Psychiat 45:206-221

81.) Rossouw, J.E., Labadarios, D., Krasner, N., Davis, M., Williams, R. (1978): Red blood cell transketolase activity and the effect of thiamine supplementation in patients with chronic liver disease.
Scand.J.Gastroent. 13:133-138

82.) Sacchi, O., Ladinsky, H., Prigioni, I., Consolo, S., Perri, G., Perri, V. (1978): Acetylcholine turnover in the thiamine-depleted superior cervical ganglion of the rat.
Brain.Res. 151:609-614

83.) Sauberlich, H.E., Herman, Y.F., Stevens, C.O., Herman, R.H. (1979): Thiamine requirement of the adult human. Am.J.Clin.Nutr. 32:2237-2248

84.) Schrader, A. (1980): Die diabetische Polyneuropathie Bayr.Ärzteblatt 35:948-949

85.) Siliprandi, N., Navazio, F. (1952): The action of insulin on blood cocarboxylase in diabetes mellitus. Acta.med.scand. 142:147

86.) Small, M., Longarnini, A., Zamchek, N. (1959): Disturbances of digestive physiology following acute drinking episodes in "skid row" alcoholics. Am.J.Med. 27:575

87.) Stern, L.Z. (1977): Vortrag auf der 19.Jahresversammlung der American Academy of Family Physicians. in:"Koma:Thiamin-Mangel beheben" Selecta 11

88.) Strauss, M.B. (1935): Etiology of "alcoholic"polyneuritis. Am.J.med.Sci. 189:378

89.) Strohmeyer, G. (1973): Vitaminstoffwechsel. in:Siegenthaler,W.:Klinische Pathophysiologie, 2.Auflage,Stuttgart 248-264

90.) Thomson, A.D. (1966): The absorption of radioactive labelled thiamine hydrochloride in control subjects and in patients with intestinal malabsorption. Clin.Sci. 31:167

91.) Thomson, A.D., Baker, H., Leevy, C.M. (1968): Thiamine absorption in alcoholism. Am.J.Clin.Nutr. 21:537

92.) Thomson, A.D., Baker, H., Leevy, C.M. (1970): Patterns of ^{35}S-thiamine hydrochloride absorption in the malnourished alcoholic patient. J.Lab.Clin.Med. 76:34-45

93.) Tomasulo, P.A., Kater, R.M.H., Iber, F.L. (1968): Impairment of thiamine absorption in alcoholism. Am.J.Clin.Nutr. 21:1340-1344

94.) Victor, M., Adams, R.D. (1961): On the etiology of the alcoholic neurologic diseases with special reference to the role of nutrition. Am.J.Clin.Nutr. 9:379-397

95.) Wallis, W.E., Willoughby, E., Baker, Ph. (1978): Coma in the Wernicke-Korsakoff syndrome. Lancet 2(8086):400-401

96.) De Wardener, H.E., Lennox, B. (1947): Cerebral beriberi (Wernicke's Encephalopathy). Lancet 1:11-17

97.) Weidemann, M.T. (1973): Klinisch chemische Befunde bei Polyneuropathien und chronischen Myelopathien. Inaugural-Dissertation, Würzburg

98.) Williams, R.D., Mason, H.L., Power, M.H., Wilder, R.M. (1943): Induced thiamine (vitamin B_1) deficiency in man. Arch.Intern.Med. 71:38-53

99.) Wood, B., Breen, K.J., Penington, D.G. (1977): Thiamine status in alcoholism. Aust.N.Z.J.Med. 7:475-488

100.) Wyss, A., Wyss, F. (1945): Über den Aneuringehalt des ungereizten und gereizten Froschnerven nach Vergiftung mit Mono-Jodessigsäure. Experientia 1:160-163

Lebenslauf

Am 3.3.1953 wurde ich als Sohn der Eheleute Adam und Else Meyer, geb. Scharrer, in Bayreuth geboren.

Von 1959-1963 besuchte ich in Bayreuth die Jean-Paul--Schule, ab 1963 das Graf-Münster-Gymnasium, wo ich 1972 die Reifeprüfung ablegte.

Ab 1972 studierte ich Medizin in Würzburg, wo ich im Dezember 1979 die Ärztliche Prüfung bestand.

1974 heiratete ich meine Frau Christa, geb. Berghammer.

Seit 1.2.1980 bin ich als Assistenzarzt an der Radiologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Bayreuth tätig.

Am 11.3.1980 wurde meine Tochter Kathrin geboren.

Karl Meyer